ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: http://www.researchgate.net/publication/259602503

التنبؤ الوراثي بمرض السرطان وبعض الأمراض الأخرى

ARTICLE · JANUARY 2006

READS
374

1 AUTHOR:

Salam Alhelali
University of Baghdad

4 PUBLICATIONS **0** CITATIONS

SEE PROFILE

Available from: Salam Alhelali
Retrieved on: 13 November 2015

GAGHDAD UNIVERSITY

GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY

INSTITUTE FOR POST GRADUATE STUDIES

Genetic Prophecy For Cancer And Some Other Diseases

By

Salam Husain Owaid AL-Helali

Bsc. Biology (1985)\ College of Science

Mousel University

ASTUDY

Submitted to the Council of Genetic Engineering and Biotechnology Institute for Post Graduate Studies

As partial Fulfillment of the requirement for the degree of Diploma in Genetic Engineering and Biotechnology

Supervised by

Prof. Dr. Norrya Abdul-Husain Ali

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جامعة بغداد

معهد الهندسة الوراثية

والتقنيات الأحيائية للدراسات العليا

التنبؤ الوراثي بمرض السرطان وبعض الأمراض الأخرى

دراسة تقدم بها

سلام حسين عويد الهلالي

بكالوريوس علوم حياة (1985) كلية العلوم/ جامعة الموصل

إلى/

مجلس معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الأحيائية للدراسات العليا

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدبلوم العالي في الهندسة الوراثية والتقنيات الأحيائية

بإشراف

أ.د نورية عبد الحسين علي

تشرين الأول 2006 م   رمضان 1427هـ

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

بسم الله الرحمن الرحيم

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ * خَلَقَ الْإِنسَانَ مِنْ عَلَقٍ * اقْرَأْ وَرَبُّكَ
الْأَكْرَمُ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ * عَلَّمَ الْإِنسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ *

صدق الله العلي العظيم

الآيات 1-5 من سورة العلق

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة ، أطلعنا على الدراسة الموسومة (**التنبؤ الوراثي بمرض السرطان وبعض الأمراض الأخرى**) المقدمة من قبل الطالب (**سلام حسين عويد الهلالي**) في معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الإحيائية للدراسات العليا وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وفيما له علاقة بها ونقدر أنها جديرة بالقبول لنيل درجة الدبلوم العالي في الهندسة الوراثية والتقنيات الإحيائية بتقدير (إمتياز) في يوم الأربعاء المصادف 21 / رمضان / 1427 هـ.

الموافق 18 / تشرين الأول / 2006 م.

التوقيع

الاسم : أ . د. نورية عبد الحسين علي

المرتبة العلمية: أستاذ

التاريخ : / / 2006م

عضواً ومشرفاً

التوقيع

الاسم : د.سلوى جابر العوادي

المرتبة العلمية: مدرس

التاريخ : / / 2006م

عضواً

التوقيع

الاسم : د.آمنة نعمه الثويني

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

التاريخ : / / 2006م

رئيس لجنة المناقشة

مصادقة عمادة معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الإحيائية للدراسات العليا - جامعة بغداد على قرار اللجنة .

التوقيع

أ.د. علي عبد الرحمن الزعاك

المرتبة العلمية: أستاذ

التاريخ : / / 2006م

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

إقرار المشرف على الدراسة

أشهد بأن إعداد هذه الدراسة قد جرى تحت إشرافي في جامعة بغـــداد – معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الإحيائية للدراسات العليا، وهي جزء من متطلبات نيل درجةالدبلوم العالي في الهندسة الوراثية والتقنيات الإحيائية.

التوقيع

المشرف : أ . د. نورية عبد الحسين علي

المرتبة العلمية : أستاذ

التاريخ : / / 2006

توصية مسؤول الدراسات العليا قي المعهد

بناءاً على التوصيات أرشح هذه الدراسة للمناقشة

التوقيع

الإسم: د. ناهية عبد الحسين علي

مسؤولة الدراسات العليا في المعهد

التاريخ : / / 2006م

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

الإهـــــــــــــداء:

أهدي هذا الجهد المتواضع الى :

زوجتي العزيزة واولادي علي و حيدر

وبناتي حنـــان وحـــوراء مع كل الحب والود..

وإهداء خاص الى أخي ياسر الهلالي وأولاده حسين وعمار وزينب وضفاف والجميلة عســـل وأمهم شقيقتي العزيزة سلمى لاستضافتهم لي في منزلهم في بغداد طيلة فترة الدراسة ...

حفظهم اللّه من كل مكروه ووهبهم الصحة والسعادة ...

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

شكـــــر وتقديـــــر:

أتقدم بجزيل شكري وخالص تقديري إلى :-

أساتذتي في المعهد: د.علي، د.نورية، د.آمنة، د.ناهية، د.سلوى، د.وليد، د.عصام، د.صفاء، د.زهرة، د.علاء، د.محمد، د.عبدالحسين و د.أياد.

وإلى زملائي: صفاء، محمد، حسين وعباس وزميلاتي: مها، أثير ونغم

وإلى كافة منتسبي المعهد الآخرين.

سلام

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان	التسلسل
	الفصل الاول (المقدمة)	
1	المقدمة	1-1
	الفصل الثاني (استعراض المراجع)	
3	المبحث الاول "ملاحظات تاريخية"	1-2
4	الوراثة الطبية	1-2-2
4	تغير دور الطبيب	2-2-2
5	الاساس الوراثي للأمراض	3-2
6	انماط الإعتلالات الوراثية	1-3-2
6	أمراض الجين الواحد	2-3-2
9	الإعتلالات متعددة الجين	3-3-2
10	الإعتلالات الكروموسومية	4-3-2
10	الفحص والتشخيص الوراثي	1-4-2
15	المبحث الثاني "انماط الفحوص الوراثية"	5-2
18	الخطورة العائلية	6-2
19	المشروعية (الصحة) السريرية للفحوص الوراثية	7-2
20	أهمية التنوع الوراثي	8-2
21	الفحص الوراثي من أجل تحسين العناية الوقائية	9-2
23	المبحث الثالث "البرامج الشائعة للتحري الوراثي"	1-10-2
25	مجموعات الناس التي يجرى عليها التحري الوراثي	2-10-2
26	تقسيم الفحوص الوراثية نسبة الى غرض العناية الصحية ومراحل العمر	3-10-2
35	المبحث الرابع "العلامات الوراثية لبعض الامراض"	1-11-2
41	الأمراض المرتبطة بنظام (HLA)	2-11-2

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

قائمة المحتويات

التسلسل	العنوان	الصفحة
	المبحث الخامس "التنبؤ الوراثي بمرض السرطان"	43
2-12-1	وراثة السرطان	43
2-12-2	متلازمات السرطان الموروثة	44
2-12-3	التحقق من الأفراد المعرضين للإصابة اكثر من غيرهم	47
2-12-4	بناء شجرة النسب	48
2-12-5	عملية الإستشارة الوراثية	49
2-13	تقسيم حالات الإصابة بسرطان الثدي	52
2-14	المتلازمات العائلية مع سرطان الثدي	53
2-15-1	طفرات سرطان الثدي والمبيض	55
2-15-2	الطفرات في BRCA1	56
2-16	العلاقة بين عوامل الخطورة وتكوين سرطان الثدي	57
2-17-1	أنماط الخطورة لسرطان الثدي والمبيض الموروث	58
2-17-2	نموذج Gail	59
2-17-3	نموذج Claus	62
2-17-4	نماذج احتمالية الطفرة	62
2-17-4-1	نموذج Couch	63
2-17-4-2	نموذج Shattuck-Eidens	63
2-17-4-3	نموذج Frank	63
2-17-4-4	نموذج BRCAPRO	64
2-17-5	الطرق المعتمدة للتحري عن حاملي طفرات BRCA	66
2-18	استراتيجيات تقليل الخطورة	69
2-19	الاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية	71
	الفصل الثالث "الاستنتاجات والتوصيات"	76
3-1	الاستنتاجات	76
3-2	التوصيات	77
	المصادر	78
	الملاحق	

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

قائمة الأشكال

الصفحة	العنوان	التسلسل
7	أنماط الإعتلالات الوراثية	1
73	الاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية	2
73	أ. التوزيعات الكروموسومية للاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية	3
74	ب. التوزيع الكروموسومي لكل المواقع الجينية في OMIM	
74	توزيع الاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية حسب عدد المواقع الجينية المسببة	4
75	نمط التوارث للاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية	5

قائمة الملاحق

الصفحة	العنوان	التسلسل
	ترجمة جدول -1	1
	ترجمة جدول -2	2

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

قائمة الجداول

ت	العنوان	الصفحة
1	أمثلة من الفحوص الوراثية	12
2	أمثلة من الفحوص الوراثية الجزيئية	13
3	برامج التحري الوراثي الشائعة في بريطانيا	27
4	أمثلة على الامراض التي تبدأ في مرحلة البلوغ والجينات التي تتضمنها	33
5	متلازمات السرطان الموروثة	45
6	السمات العامة للعوائل التي تحمل متلازمة سرطان موروثة	47
7	المتلازمات العائلية المرافقة لسرطان الثدي	54
8	خصائص التاريخ العائلي والشخصي التي توحي بوجود سرطان الثدي والمبيض الموروث	59
9	محاسن ومساوئ نموذجي Claus و Gail لقياس خطورة سرطان الثدي	61
10	نماذج الاحتمالية لتقدير طفرات BRCA	65
11	توصيات التحري عن احتمال اصابة حاملي طفرات BRCA	68

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

قائمة المختصرات

ACE	**Angiotensin Converting Enzyme**
ASCO	**American Society of Clinical Oncology**
CVD	**Cardiovascular Diseases**
CHD	**Congenital Heart Diseases**
CVS	**Chorionic Villus Sampling**
FISH	**Fluorescence In-Situ Hybridization**
FAP	**Familial Adenomatous Polyposis**
HCC	**Hereditary Colon Cancer**
HNCC	**Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer**
HRT	**Hormone Replacement Therapy**
HLA	**Human Leucocyte Antigens**
IDDM	**Insulin Dependent Diabetes Mellitus**
LDL	**Low Density Lipoprotein**
MRI	**Magnetic Resonance Imaging**
MEN	**Multiple Endocrine Neoplasia**
OMIM	**Online Mendelian Inheritance in Man**
PCR	**Polymerase Chain Reaction**

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

قائمة المصطلحات

Alfa Fetoprotein Assay	قياس البروتين الجنيني الفا
Allele-Specific Oligonucleotide Test	فحص قليلات النيوكليوتايد النوعي للأليل
Allelic Heterogeneity	تغاير الأليل
Amniocentesis	بزل السائل الأمينوتي
Anencephaly	عدم وجود المخ
Angiotensin Converting Enzyme	انزيم تضيق الأوعية
Ataxia Telangiectasia	اختلاج تمدد الشعيرات
Atypical Ductal Hyperplasia	فرط التنسج القنوي اللانمطي
Banding Technique	تقنية التحزيم
Cardiomyopathy	الاعتلال القلبي العضلي
Cardiovascular Diseases	الامراض القلبية الوعائية
Chorionic Villus	الزغابة المشيمية
Clinical Validity	المشروعية السريرية
Congenital Abnormalities	التشوهات الخلقية
Congenital Heart Diseases	امراض القلب الولادية
Colon Polyps Carcinoma	سرطان القولون السليلي
Cystic Fibrosis	التليف الحويصلي

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع لقائمة المصطلحات

Duchenne's Muscular Dystrophy	مرض ضمور العضلات
Ductal Lavage	غسل الاقنية
Ductscopy	منظار القنوات
Dysplasia	خلل التنسج
Dystrophin Gene Deletion	حذف جين الضمور
Expert Fetal Anomaly Scanning	تفرس الشذوذ الجنيني الحاذق
Early Onset	البداية المبكرة
Ear Wax	شمع الاذن
Familial Adenomatous Polyposis	داء السليلات الورمي العائلي
Familial Hypercholesterolemia	فرط كولسترول الدم العائلي
Fetoscopy	منظار الجنين
Flow cytometry	عد الخلايا الانسيابي
Fluorescence In-Situ Hybridization	التهجين الفلورسيني خارج الخلايا
Fragile X Syndrome	متلازمة كروموسوم X الهش
Full Genomic Sequencing	الترتيب الكامل للجينات
Genetic Assay	قياس وراثي
Genetic Counselling	استشارة وراثية

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع لقائمة المصطلحات

Genetic Disorders	اختلالات وراثية
Genetic Fingerprinting	بصمة وراثية
Genetic Marker	علامة وراثية
Genetic Predisposition	استهداف وراثي
Genetic Prophecy	تنبؤ وراثي
Genetic Risk	خطورة وراثية
Genetic Scanning	فرز وراثي
Genetic Screening	تحري وراثي
Hemophilia	نزف الدم الوراثي
Hematopoietic	تكون الدم
Hereditary Breast and Overian Cancer	سرطان الثدي والمبيض الموروث
Hereditary Colon Cancer	سرطان القولون الموروث
Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer	سرطان القولون-المستقيم اللاسليلي الموروث
Hereditary Hemochromatosis	تجمع الحديد الزائد في الدم الموروث
Hormone Replacement Therapy	علاج استبدال الهرمون
Human Leucocyte Antigen	انتيجينات الخلايا البيضاء البشرية

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع لقائمة المصطلحات

Insulin Dependent Diabetes Mellitus	داء السكر المعتمد على الانسولين
Labular Carcinoma In-Situ	سرطان الفصيصات ألموقعي
Linkage Analysis	تحليل الارتباط
Low Density Lipoprotein	البروتين الدهني قليل الكثافة
Magnetic Resonance Imaging	التخطيط بالرنين المغناطيسي
Medulary Cancer of the Thyroid	سرطان الدرقية المتوسط
Metabolic Defects	العيوب الأيضية
Multifactorial Diseases	الامراض متعددة العوامل
Multiple Endocrine Neoplasia	ورم الغدد الصماء المتعدد
Muscular Dystyophy Juvenile	ضمور العضلات الحدثي
Neural Tube Defects	عيوب الانبوب العصبي
Newborn	حديث الولادة
Oophorectomy	إزالة المبايض
Pedigree	شجرة النسب
Pharmoco-Genomics	الوراثة الصيدلانية
Polycystic Kidney Disease	مرض الكلية متعدد الأكياس

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع لقائمة المصطلحات

Polymerase Chain Reaction	التفاعل السلسلي لأنزيم بلمرةالـــ DNA
Positional Cloning	الاستنسال الموقعي
Predictive Value	القيمة التنبؤية
Presymptomatic Diagnosis	التشخيص قبل ظهور الأعراض
Retinoblastoma	سرطان أرومة الشبكية
Sickle Cell Anemia	فقر دم الخلية المنجلية
Single Site Analysis	تحليل الموقع المفرد
Suceptibility	الاستعداد للإصابة
Thyroidectomy	استئصال الدرقية
Tomography	التصوير الطبقي
Tuberous Sclerosis complex	معقد التصلب الدرني
Tumor Suppressor Genes	الجينات الكابحة للأورام
Ultrasound	الأمواج فوق الصوتية

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

الفصل الأول

1-1: المقدمة:

حدث في العقود الثلاثة الاخيرة قفزة هائلة في علم الوراثة والهندسة الوراثية، واصبح هناك من ينادي بان اصحاب الرؤية المستقبلية في العصر الحديث هم علماء الوراثة، فقد ادت ابحاث هؤلاء العلماء الى ان اصبح تحليل جزيئة الحامض النووي DNA لاحد الافراد او قطرة من دمه يتيح التنبؤ بما اذا كان هذا الفرد اكثر تعرضا للاصابة بامراض معينة فهناك علامات وراثية تبين ذلك. ولا يعني هذا ان الاصابة محتومة وراثيا على كل من عنده هذه العلامات، فوقوع المرض لا يحدث عادة بسبب العوامل الوراثية وحدها، ولكنه نتيجة تفاعلها مع عوامل بيئية (Lemmens & Austin 2000).

ان اكتشاف الاختلالات الوراثية قد يفيد من تظهر عليهم في ان يتوقوا المرض بتجنب العوامل البيئية التي تساعد على ظهوره، كما انه يفيد الطبيب في بدء العلاج مبكرا بحيث يسهل الشفاء.وذلك ماقاد الى التنبؤ الوراثي الذي يعني ان كل فرد سوف يتمكن عمليا من ان يعرف أي الامراض قد يكون مستهدف للاصابة بها (الدواي، 1997)

وسيكون لبرامج الفرز المختلفة تاثيرها على كل فرد حتى على الاطفال الذين لم تحملهم امهاتهم بعد، وستتيح هذه البرامج للناس ان يتحكموا اذا شاءوا في حياتهم، وربما ادت برامج الفرز هذه الى تغيير خواص المجتمع نفسها (هارسناي و هتون، 1988).

ان الامراض الوراثية والمزمنة الشائعة هي السبب الاول للوفيات ويصرف على علاجها الجزء الاكبر مما يخصص للصحة في كل المجتمعات اما الامراض الانتقالية فهي تقريبا تحت السيطرة وبعضها اختفى تماما مثل الجدري، واصبح متوسط عمر الانسان اعلى ولكن بقيت الامراض الوراثية والمزمنة تنغص عليه هذه السنوات الاضافية، فالجهود لازالت توجه لمعالجة المرض اكثر مما توجه الى الوقاية، ولما كانت هذه الامراض لا تكاد تستجيب للعلاج الا قليلا (فهي مما يجب علاجه بالوقاية) فان الخدمات التي تقدم للمصابين بهذه الامراض وخاصة

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المزمنة هي غالبا مجرد مسكنات تعطى بهدف الاقلال من الالـــم ودعـــم وســـائل المقاومة في الجسم، وبهدف تاخير وقوع الوفاة، بل انها احيانا تطيل مـــدة المعانـــاة الشخصية. وقد افادت كثير من البحوث والتقارير في الولايات المتحدة مثلا ان مـــا يزيد على خمسة عشر مليون امريكي يعانون من عيب خلقي او اكثر عند المـــيلاد، ويعتقد ان 80% من هذه الحالات و 40% من وفيات الاطفال و 30% من حـــالات دخول الاطفال الى المستشفى تنجم عن اسباب وراثية. يتضح من ذلك ان الامراض الوراثية والامـــراض المزمنـــة هـــي المشـــكلة الاكبـــر التـــي يجـــب مواجهتهـــا (هارسناي و هنون، 1988).

والهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على بعض العلامات الوراثية والطرق التقنية لكشف الاختلالات واساليب الاستفادة من التاريخ العائلي المرضـــي لغرض التنبؤ بالامراض الوراثية والوقاية منها.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

الفصل الثاني

استعراض المراجع

المبحث الأول

2-1: ملاحظات تاريخية

كان الفلاسفة اليونانيون مهتمين بتوضيح التشابه بين الأقارب. فأبوقراط Hippocrates – أبو الطب – (460-370 ق.م) قد نبه الى تكرار صفات بشرية معينة مثل حول الأعين (Crossed eyes) والرأس ذو العلامة البيضاء (Bald-headedness) في مجموعة معينة من العائلات، ولاحظ كذلك ان امراضا معينة مثل الصرع (Epilepsy) تحدث في بعض العائلات ولا تحدث في غيرها. وتعرف اليونانيون على اعراض الامراض المزمنة وارسيت تماما فكرة البنية الطبيعية التي تمد المرض بالمناعة او المقاومة.

اختفت هذه النظريات في العصور الوسطى ولم تستعاد الا في العصر الحديث. وكان Pierre Maupertuis أحد بيولوجيي القرن الثامن عشر من أوائل من أحيوا الاهتمام بوراثة الإنسان؛ فقد جمع سجلات نسب العائلات التي يحدث فيها صفات تعدد الأصابع(Polydactyl) والمهق (Albinism) وقام بتحليلها وتنبأ باحتمالاتها في المستقبل بطريقة نظرية الاحتمال. ولان الخلفية العلمية المطلوبة لم تكن قد أرسيت بعد فان اهمية هذه الدراسات لم يعتد بها. وفي الجزء الأخير من القرن التاسع عشر قام (Sir Francis Galton) بتطبيق طرق احصائية اكثر تقدما في وراثة الانسان ووجه الانتباه الى المضمون الاجتماعي لها وتقدمت وراثة الإنسان ببطء الى ما بعد اكتشاف الوراثة المندلية وظهر سريعا ان الأسس المندلية تنطبق على الانسان (جاردنر وسنستاد، 1999).

وبالرغم من ان الوراثة الكيموحيوية هي تطور حديث، الا ان نظريتها ترجع الى عام 1908 حينما وصف (Sir Archibald Garrod) امراضا معينة مثل (أمراض الأيض الخلوية) وكان مرض اسوداد البول (Alcaptonuria) ضمن هذه الامراض. وبعد ذلك قام (Garrod) بوصف الفردية الكيمياوية للصفات وادى

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ذلك الى تطور هام في الكيمياء الحيوية مهد لنظرية جين واحد لكل عديد ببتيد واحد (One gene-One polypeptide) وافترض ان عددا من الامراض البيوكيمياوية ترجع لجينات متنحية. وبناء على اكتشاف جارود كان من الممكن قبل عـــام 1908 تحديد احتمالات ظهور بعض الامراض الوراثية والتي لم تتقدم طـــرق تشخيصـــها المبكر ومنعها وعلاجها الا حديثا (Ciarleglio et al., 2003).

وكان لابد لتحديد امراض الانسان بالتحليل الانزيمي من ان ينتظر حتـــى تتم الاكتشافات البيولوجية الجزيئية. وقد امكن حتى الآن تحديد حوالي 170 مرض في الانسان ترجع الى نقص انزيم معين محدد وراثيا (جاردنر وسنستاد ، 1999).

2-2-1: الوراثة الطبية Medical Genetics

كلمة مرض Disease تعني في هذه المناقشة أي تلف لحالة الجســـم او العقل السليم. وجد (Lederberg, 1960) ان ربع الى نصف امراض الانسان هـــي وراثية الاصل؛ ففي العشيرة العامة فان واحد من كل عشر كميتات تحمــل طفـــرة جديدة تسبب خطأ وراثي.

وتدفع معظم تكاليف هذا الحمل الطفري خلال المراحل المبكرة من النمو إذ تكون هذه الطفرات مسؤولة عن جزء كبير من فقد الاجنة، وحـــوالي 3% مـــن الاطفال حديثي الولادة يعانون من عيب وراثي معروف وبعض الطفرات البيئية مثل الاشعاع وبعض الادوية والكيمياويات ومركبات البروكسايل الموجودة في الضـــباب المدخن والعدوى الفايروسية. وقد ارتبطت الطفرات بالسرطان؛ فمعظم الكيمياويات المســـرطنة هـــي ايضـــا مطفـــرة اذا مـــا اختبـــرت الاختبـــار المناســـب (جاردنر وسنستاد، 1999).

2-2-2: تغير دور الطبيب

ان التقدم المضطرد في علم الوراثة الطبية يعد مثيرا لدرجة يمكن معهـــا مقارنته بالثورة الطبية التي حدثت في منتصف القرن التاسع عشر عقـــب ارســـاء النظرية الجرثومية للمرض (Germ Theory of Disease). ويعد ادمـــاج علـــم الوراثة الطبية في الممارسة الطبية مجرد بداية ستتسع وتصبح اعظم شأنا ، لـــيس فقط بسبب ازدياد الامراض الوراثية، ولكن لان الامصال والمضادات الحيوية ومنع

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

انتشار الامراض قللت من اهمية الامراض المعدية وابــرزت شــهرة الامــراض الوراثية. وفي الولايات المتحدة فان حوالي سرير من كل ثمانية اسرة في مستشفيات الاطفال يشغل بطفل معاق وراثيا (جاردنر وسنستاد، 1999).

ليست الوراثة السبب الوحيد لهذه الامراض؛ ولكن تلعب كلا من الوراثة والبيئة دوراً مؤثراً بطريقة ما في التشوهات الخلقية، فحوالي 20% منها موروثــة وحوالي 20% ترجع الى عوامل بيئية مثل المواد المطفــرة والعــدوى البكتيريــة والفايروسية وحوالي 60% ترجع الى تداخل العوامل الوراثية والعوامل البيئية معاً.

كما اضاف التقدم الحضاري المعقد تنوعات بيئية متزايدة تعمــل فيهــا الجينات؛ حيث يتوافر الآن حوالي 23000 حرفة مختلفة للافراد. وهذا ما زاد مــن الامراض المهنية التي يعرف منها الآن حوالي 3000 مرضاً نتيجة لتفاعل الجينات وعوامل بيئية معينة(جاردنر وسنستاد، 1999).

2-3: الاساس الوراثي للامراض (The genetic basis of diseases)

ان توارث صفاتنا كلها (وبضمنها القابلية علــى الاصــابة بــالامراض الوراثية) يعتمد على الكروموسومات، ووما فيها من الحامض النووي اللاأوكسجيني DNA الذي هو عبارة عن حلزون مزدوج يحصل له استنساخ وتضاعف، وتتكون منه الجينات وهي تتابع خاص للوحدات الكيمياوية الثانوية (النيوكليوتايدات) يعمــل كشفرة جزيئية لتعيين انتاج بروتين معين، واي تغير (طفرة) في أي موقع منفرد في ترتيب وحدات DNA قد يسبب قصور خطير في البروتين الناتج.

ان التطورات الحديثة في الوراثة تعود الى القابلية على دراســة DNA مباشرة ، ومــن المقــدر انــه يوجــد هنــاك 30,000 جــين بشــري مختلــف (Ciarleglio et al., 2003).

الجينات مرتبة بنسق ثابت على الكروموسومات التي هي تراكيب خيطية متطاولة من الـــ DNA والبروتين موجودة في نواة كل خلية في الجسم عدا كريات الدم الحمر. وبعكس الجينات من الممكن مشاهدتها بالمجهر ولاسيما عندما تصــبح متراصة خلال انقسام الخلية.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

في الانسان الطبيعي هناك مجموعتـان كـل منهمـا مكونـة مـن 23 كروموسوم وكل واحدة تأتي من احد الأبوين، أي ان المجموع 46 كروموسوم 22 زوجا منها تبدو متشابهة وهي الكروموسـومات الجسـمية والـزوج البـاقي هـو كروموسومات الجنس التي تختلف بين الذكور والاناث ويرمز لها XX في الاناث و XY في الذكور (العذاري، 1987).

2-3-1: أنماط الإعتلالات الوراثية Types of genetic disorders

تقليديا فان تحليل مساهمة الوراثة في المرض وصفات الانسان يقسم الى:-

(i.) اعتلالات تعود الى تغيرات في جينات مفردة.

(ii.) اعتلالات يحددها اكثر من جين واحد (جينات متعددة).

(iii.) اعتلالات كروموسومية.

بالاضافة الى مساهمة الوراثة فان البيئة عادة تلعب دورا مهما في تحديد كل من بدايـة وشـدة المـرض وخاصـة فـي الاعـتلالات متعـددة الجينـات (Nairne, 1993).

2-3-2: أمراض الجين الواحد (Monogenic disorders)

ولها ثلاثة انماط شائعة من انماط التوارث:-

(i.) النمط السائد الجسمي (Autosomal dominant)

مثل مرض (Huntington) الذي ينتج عند وجود طفرة في احـد الاليلـين المتماثلين في كروموسوم جسمي ويبقى الآخر طبيعي، وبذلك تكون فرصة وراثـة الجين الطافر واحد من اثنين في كل ذرية، والأمراض السائدة الجسمية عادة تصيب عدة افراد في الأجيال المتعاقبة. (شكل 1أ).

(ii.) النمط المتنحي الجسمي (Autosomal recessive)

مثل مرض التليف الحويصلي (Cystic fibrosis) الذي يحتاج ان يـورث الجين غير الطبيعي المسبب للمرض من كل من الأبـوين الحـاملين لـه وغيـر المصابين بالمرض، وعندما يحمل كل من الأبوين نفس الجين المتغير فان فرصـة وراثة جينين متغيرين (أي وراثة المرض) تكون واحد من كل أربعة في كل ذرية. الأمراض المتنحية الجسمية تصيب عادة الإخوة والأخوات ضمن الجيـل الواحـد

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

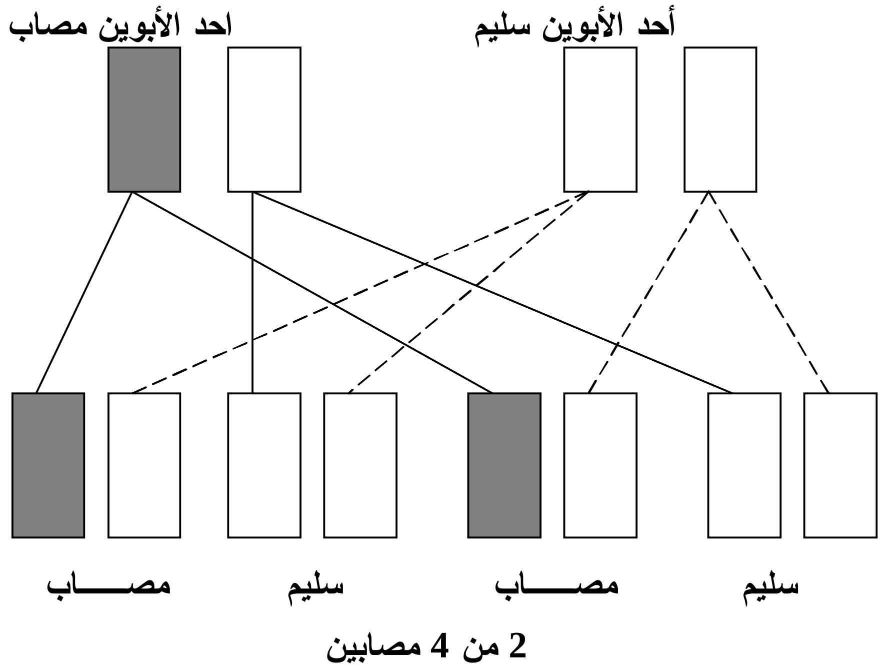
وخطورة الإصابة بالمرض في أفراد الأجيال السابقة او اللاحقة تكون عادة قليلة جدا. (شكل 1ب).

(iii.) الأمـراض المرتبطـة بكروموسـوم X (X chromosome Linked diseases)

وهي امراض تعود الى جينات تقع على كروموسوم X مثل مرض النـزف الوراثي (Hemophilia) وتظهر نمطا وراثيا خاصا، وهي تعرف كذلك بالامراض المرتبطة بالجنس واكثرية حالاتها تحدث فقط في الذكور الذين يرثون الجين غيـر الطبيعي من امهاتهم الحاملات له وغير المصابات عادة لان الجـين الآخـر فـي كروموسوم X عندهن سليم (كما في حالة المرض المتنحي الجسمي). واحيانا يظهر على الاناث بعض مظاهر المرض اعتماداً على الحالة، كما ان الذكر المصـاب لا ينقل المرض ابدا الى ابنائه. وعندما تحمل الام الجـين المـرتبط بكروموسـوم X المصاب فان فرصة توريثه1 من 2 في كل ذرية من الابناء والبنـات لكـن فقـط الذكور سيصابون ويظهر المرض في خط الذكور في عدة اجيال متعاقبـة. (شـكل 1جـ) (Nairne, 1993).

شكل 1 أنماط الإعتلالات الوراثية

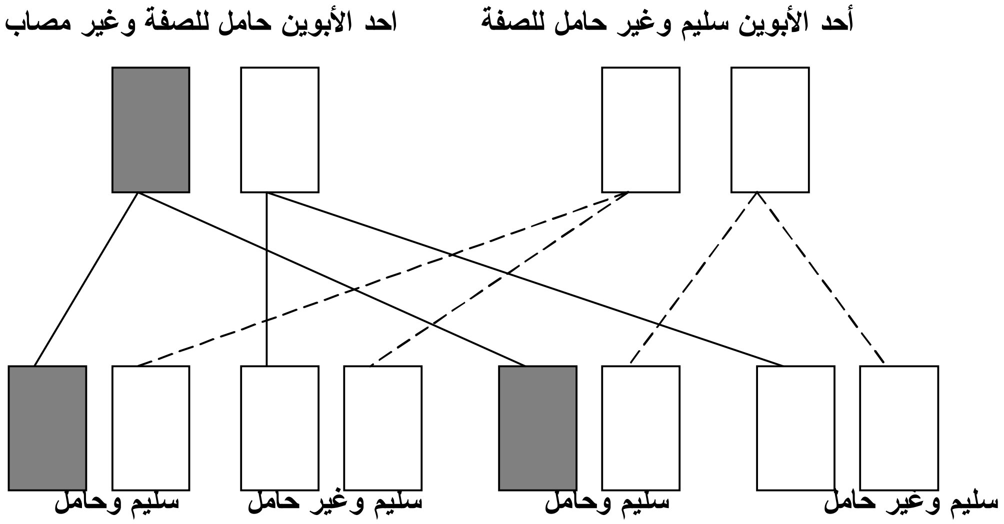
أ- نمط التوارث السائد الجسمي



PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ب- نمط التوارث المتنحي الجسمي

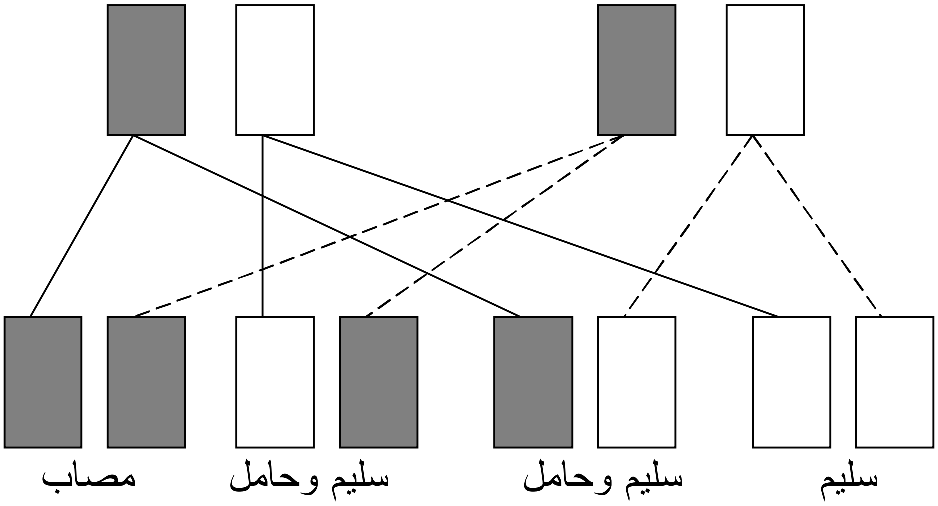
1- أحد الأبوين حامل للصفة



الجميع غير مصابين

2 من 4 حاملين للصفة

2- كلا الأبوين حاملان للصفة

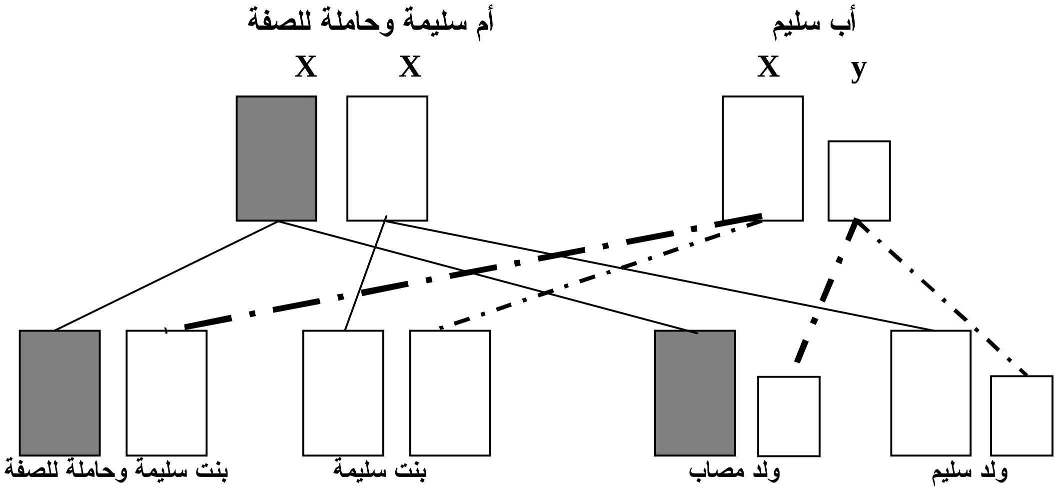


واحد من أربعة مصاب

2 من أربعة حاملين للصفة

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ج- نمط التوارث المرتبط بكروموسوم X



(Nairne, 1993)

2-3-3: **الاعتلالات متعددة الجين** (Polygenic disorders)

كثير من الامراض التي يعرف لها اساس وراثي تنتج من اضـــطرابات فـــي اكثر من جين واحد ويكون نمط توارثها معقد بسبب العدد الكبير مـــن التـــداخلات المختلفة بين الجينات. كما ان عوامل البيئة تلعب عادة دورا رئيسا في مثـــل هـــذه الامراض التي كثيرا ما تعرف بالامراض المتعددة العوامـــل (Multiifactorial). بسبب ذلك فان التحري عنها قد ياتي بنتائج غير واضحة، لكن بزيـــادة المعلومـــات عن العوامل الوراثية والبيئية يصبح بالامكان معرفة الافراد الذين هم أكثر عرضـــة للإصابة بمرض وراثي ما وبالامكان الاستفادة من الاستشارة الوراثية لتقليل هـــذه الخطورة وذلك يحتاج الى التحري عن الاستهداف الوراثي لهذه الامـــراض مثـــل امراض القلب التاجية وبعض السرطانات (Nairne, 1993).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2-3-4: **الاعتلالات الكروموسومية** (Chromosomal disorders)

وهي تقع تحت صنفين واسعين:-

(i.) عندما يضاف او يفقد كروموسوم كامل، كما في متلازمة (Down) حيث هناك نسخة اضافية ثالثة من كروموسوم 21 توجد في خلايا الاشخاص المصابين. وفي متلازمة (Turner) يفقد احد كروموسومي X في الاناث. هذا النمط من الاختلالات لا يورث ويحدث اثناء تكون الجنين (Nairne, 1993).

(ii.) اعادة ترتيب المادة الكروموسومية:

أي ان هناك اما فقدان او اكتساب للمادة الكروموسومية فمن المحتمل ان ينتج من ذلك تأثيرات سريرية مؤذية، واذا حدث تبادل بسيط بين الكروموسومات (انتقال) او يحدث داخل الكروموسوم انقلاب (Inversion) فان تركيب الكروموسوم يكون متوازن والتأثيرات السريرية الخطيرة تكون قليلة الحدوث (Nairne, 1993).

2-4-1: **الفحص والتشخيص الوراثي** (Genetic Testing and Diagnosis)

الفحص الوراثي هو تحليل الـ DNA والـ RNA والكروموسومات والبروتينات ومتأيضات معينة من الانسان لغرض كشف - الانماط الجينية او الطفرات او الانماط المظهرية او أشكال الكروموسومات في النواة – للمرض القابل للتوارث لاغراض سريرية. وهذا التعريف يعكس المدى الواسع من التقنيات الممكن استخدامها في عمليات الفحص(Burke, 2002).

والفحوص الوراثية لها اهداف مختلفة فهي تشمل تشخيص الامراض الوراثية في حديثي الولادة والاطفال والبالغين ومعرفة المخاطر الصحية في المستقبل والتنبؤ بالاستجابات للادوية وقياس المخاطر التي قد يتعرض لها الاطفال الذين سيولدون. فمثلا الطفل الذي تعرف اصابته بورم الغدد الصماء المتعدد نمط 2 (Multiple endocrine neoplasia type2-MEN2) يمكنه تلافي الاصابة بسرطان الدرقية المتوسط (Medulary cancer of the thyroid) باجراء استئصال اتقائي للغدة الدرقية (Prophylactic thyroidectomy)، والانسان البالغ

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المصـــــاب بتجمـــــع الحديـــــد الزائـــــد فـــــي الـــــدم المـــــوروث (Hereditary hemochromatosis) يمكنه تلافي تليف الكبد بالبداية المبكرة للعـــلاج بالفصـــد. وهناك أمثلة عن الفحوصات الوراثية المتوفرة الشائعة معطاة في الجدولين (1، 2) المترجمة في (ملحق 1 ، 2).

والفحص الوراثي عادة هو افضل طريقة لتأكيد التشخيص للمريض الذي له علامات او اعراض تفيد بوجود مرض وراثي، والتقنية المختارة تعتمد على ما يراد فحصه سريريا وعلى القيمة التنبؤية للفحص المتوفر (Burke, 2002).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (1)

أمثلة من الفحوص الوراثية

Condition and Available Tests	Comment
Multiple endocrine neoplasia type 2 Molecular tests Panel test: DNA-based detection of common *RET* gene mutations Sequencing: analysis of DNA sequence of specific coding regions of the gene to detect sequence variation	An autosomal dominant condition causing a high lifetime risk of MTC. The disease has 3 subtypes: 2A, associated with onset of MTC in childhood or early adulthood and an increased risk of parathyroid adenoma or hyperplasia; familial medullary thyroid carcinoma associated with a risk of MTC alone, with onset usually in adulthood; and 2B, associated with onset of MTC in early childhood and with characteristic facial features, mucosal neuromas of the lips and tongue, and ganglioneuromatosis of the gastrointestinal tract.
Duchenne's muscular dystrophy Molecular tests: DNA-based detection of deletions or structural insertions in coding regions of the Duchenne's muscular dystrophy gene Biochemical test: measurement of dystrophin protein in muscle tissue by weight (values are 0–3 percent of normal values) or by immunohisto-chemical techniques (showing complete or nearly complete absence of dystrophin)	An X-linked recessive condition causing progressive skeletal muscle weakness and cardiomyopathy. Affected children are typically wheelchair-bound by the age of 12 years. Death is usually due to cardiomyopathy or respiratory failure.
Sickle cell anemia Molecular test: DNA-based detection of the HbS mutation Hematologic test: hemoglobin electrophoresis detects HbS	An autosomal recessive condition causing vasoocclusive events, resulting in pain crises, cerebrovascular complications, and splenic and renal dysfunction. Sickle cell anemia results from the HbS/HbS genotype. Related sickle cell disorders are caused by HbS in combination with other β-globin variants, such as HbC.
Cystic fibrosis Molecular tests Panel test: DNA-based detection of common CFTR mutations; core panel recommended by the American College of Obstetrics and Gynecology and the American College of Medical Genetics contains 25 mutations and is estimated to identify 85 percent of carriers in the general North American population Biochemical test: detection of elevated sweat chloride concentration	An autosomal recessive condition causing progressive lung disease. Most affected patients also have pancreatic insufficiency; other common complications include chronic sinusitis, meconium ileus, and male infertility.
Down's syndrome Chromosome test: staining of chromosomes to detect extra copy of chromosome 21	A chromosomal condition causing mental retardation and characteristic facial features. Other complications may include congenital heart disease and childhood leukemia.
22q11 deletion syndrome Chromosome test: fluorescence in situ hybridization to detect small deletions in chromosome 22	A chromosomal microdeletion causing learning difficulties, congenital heart disease, palatal abnormalities, and characteristic facial features.
Iron overload Molecular tests: DNA-based detection of C282Y and H63D mutations in the *HFE* gene Biochemical test: measurement of transferrin saturation (serum iron ÷ TIBC × 100); if elevated (>60 for men, >50 for women), serum ferritin measured; if elevated (>300 μg/liter for men, >200 μg/liter for women), iron status assessed by liver biopsy or serial phlebotomy	A condition causing excess iron accumulation, resulting in deposition of iron in body tissues. Complications include cirrhosis, primary liver cancer, cardiomyopathy, diabetes, joint pain, and impotence. Most primary iron overload in the United States is due to mutations in the *HFE* gene, but other genetic disorders of iron overload have also been described.
Venous thromboembolism Molecular test for factor V Leiden: DNA-based detection of the factor V Leiden mutation Biochemical test for factor V Leiden: measurement of activated protein C resistance	The most common genetic risk factor is factor V Leiden, a mutation in the factor V gene. Other genetic contributors include the prothrombin variant 20210A, antithrombin III deficiency, protein S deficiency, and protein C deficiency.
Breast and ovarian cancer Molecular tests Panel test: DNA-based detection of 2 *BRCA1* mutations and 1 *BRCA2* mutation common in Ashkenazi Jewish populations Sequencing: analysis of DNA sequence of coding regions and adjacent segments of *BRCA1* and *BRCA2* to detect sequence variation	Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are associated with an increased risk of breast and ovarian cancer.

(Burke, 2002)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (2)

أمثلة من الفحوص الوراثية الجزيئية

Condition	Genes	Reported Uses of Testing
Neurologic		
Spinocerebellar ataxias	*SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA10, DRPLA*	Diagnostic, predictive
Early-onset familial Alzheimer's disease	*PSEN1, PSEN2*	Diagnostic, predictive
Canavan's disease	*ASPA*	Diagnostic, prenatal
Nonsyndromic inherited congenital hearing loss (without other medical complications)	*GJB2*	Diagnostic, prenatal
Fragile X syndrome	*FMR1*	Diagnostic, prenatal
Huntington's disease	*HD*	Diagnostic, predictive, prenatal
Connective tissue		
Ehlers–Danlos syndrome, vascular type	*COL3A1*	Diagnostic, prenatal
Marfan's syndrome	*FBN1*	Diagnostic, prenatal
Osteogenesis imperfecta types I–IV	*COL1A1, COL1A2*	Diagnostic, prenatal
Oncologic		
Familial adenomatous polyposis	*APC*	Diagnostic, predictive
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	*MLH1, MSH2, PMS2, MSH3, MSH6*	Diagnostic, predictive
von Hippel–Lindau disease	*VHL*	Diagnostic, predictive
Li–Fraumeni syndrome	*TP53*	Diagnostic, predictive
Hematologic		
β-thalassemia	β-globin *(HbB)*	Carrier detection, prenatal diagnosis
Hemophilia A	*F8C*	Prognostic, carrier detection, prenatal
Hemophilia B	*F9C*	Carrier detection, prenatal
Renal		
Nephrogenic diabetes insipidus	*AVPR2, AQP2*	Diagnostic, carrier detection, prenatal
Polycystic kidney disease (autosomal dominant and autosomal recessive)	*PKD1, PKD2, PKHD1*	Predictive, prenatal
Multisystem		
Achondroplasia	*FGFR3*	Prenatal
$Alpha_1$-antitrypsin deficiency†	*AAT*	Diagnostic, predictive
Cystinosis	*CTNS*	Carrier detection, prenatal
Galactosemia	*GALT*	Newborn screening, carrier detection, prenatal‡
Neurofibromatosis type 1	*NF1*	Prenatal
Neurofibromatosis type 2	*NF2*	Predictive, prenatal

(Burke, 2002)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ومثلا لفحص شاب مريض بسرطان الدرقية المتوسط فان التعرف على الطفرة في الجين المولد للورم RET (RET oncogene) يثبت ان السرطان مظهر لـ MEN2 الذي يشكل حوالي ربع حالات سرطان الدرقية المتوسط، وان فحص طفرة RET بامكانه تمييز اصابة85-95% من اقارب المرضى بهذا المرض.

اما الفحص لمعرفة حالات حذف جين الضمور (Dystrophin gene deletions) باستعمال تقنية مستندة على الـ DNA فهي الآن افضل فحص لتشخيص مرض ضمور العضلات وعندما تؤيد العلامات السريرية والاعراض التشخيص فان الفحص الموجب يثبت هذا التشخيص، ويحتاج الى خزعة عضلية اذا كان الفحص المعتمد على الـDNA سالباً وهو ما يحصل في حوالي 30% من الحالات لان بعض الطفرات في جين الضمور(Dystrophin gene) لا يمكن تأكيدها بفحص الـDNA الشائع. وهذا المستوى من التعقيد الوراثي معروف ويدعى بالمتغاير الأليل (Allelic heterogeneity) وذلك يعني ان هناك طفرات مختلفة كثيرة (أو أليلات) في نفس الجين كل منها قد يقود الى المرض، وهناك المئات من الامراض تسببها طفرات متعددة في الجين كما في حالة جين مرض التليف الحويصلي وجينات BRCA1 و BRCA2 التي تترافق مع سرطان الثدي والمبيض (Burke, 200).

وعلى العكس من ذلك الشكل الاكثر انتشارا من أنيميا الخلية المنجلية الذي يصيب واحدا من كل 700 من الامريكان السود والذي تسببه طفرة خاصة منفردة في جين β-globin وينتج منها هيموغلوبين محور يدعى هيموغلوبين S (HBS). الفحص التشخيصي يمكن اجراءه بثقة بواسطة الترحيل الكهربائي للهيموغلوبين لكن الفحص التشخيصي المستند على الـ DNA لطفرة Hbs يعد خيار اضافي مهم لانه يوفر امكانية التشخيص قبل الولادة (Burke, 2002).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المبحث الثاني

5-2: أنماط الفحوص الوراثية (Types of genetic tests)

كل اشكال الفحص الوراثي تهدف الى التعرف على ميزات وراثية معينة لكن ذلك يكون بطرق مختلفة وهي:-

1- الفحوص الكروموسومية (الوراثة الخلوية) (Cytogenetics)

يستعمل الفحص المجهري لأشكال الكروموسومات بتقنية التحزيم (Banding) في خلايا الدم او السائل الامينوتي (Aminotic fluid) او أنسجة الجنين لكشف التغيرات الكروموسومية. هذه الفحوص جعلت من الممكن معرفة الأساس الكروموسومي لحالات مثل متلازمة (Down) التي يسببها وجود كروموسوم إضافي وغيرها (جاردنر وسنستاد، 1999).

2- فحص الإختلالات في جين مفرد:

لايمكن مشاهدة الجين بالمجهر لذلك تكون أكثر الفحوصات غير مباشرة وتشمل البروتين الذي ينتجه الجين او مادة أخرى تتأثر به، وبما أن البروتين لا يزال غير معروف لأكثرية الجينات فان فحص إختلالات الجين المفرد لازالت محدودة لحد الآن وهي على نوعين:-

أ.الفحوص المباشرة:

طورت الكثير من التقنيات للتعرف المباشر على كثير من جينات الإنسان المهمة وتقع تحت أسلوبين رئيسيين :-

(i.) عزل الجين عند معرفة البروتين الذي ينتجه، واستعمل هذا الأسلوب مع البروتين الرئيسي لخلايا الدم (الهيموغلوبين) المهم عند فحص مرضي الثالسميا وفقر دم الخلية المنجلية، وكذلك جينات بعض أمراض الأيض التي تنتج كيمياويات معينة مثل الأنزيمات.

(ii.) عزل الجين عند معرفة موقعه على الكروموسوم بطرق الأستنسال الموقعي (Positional cloning) وهذا الأسلوب ناجح في عزل الجينات حتى عند عدم معرفة وظائفها او البروتين الذي تنتجه واحد أسباب نجاحه هو التوصل إلى معرفة تفاصيل الخرائط الوراثية لمختلف الكروموسومات، وهذا الأسلوب لا يؤشر

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

فقط المنطقة التي يقع فيها الجين على الكروموسوم وإنما يعطي علامات وراثية (Genetic markers) قريبة من الجين؛ حيث يمكن لفحص متقن عن الخلل الوراثي أن ينجز حتى قبل عزل الجين نفسه.

واذا كان الجين المسؤول عن الخلل قد تم عزله فان من الممكن دراسة التغيرات المختلفة (الطفرات) فيه والتي تنتج منها الامراض. وهذه التغيرات تتراوح بين الفقدان الكامل للجين الى النقص في نيوكليوتايد مفرد في الجين. وعند الدراسة الدقيقة لمجتمعات معينة من الناس فمن الممكن تحديد أي من الطفرات هي الاهم والاكثر شيوعا في مرض ما وتصميم برامج للفحص بناءً على ذلك (Ciarleglio et al., 2003).

الفحص الوراثي المباشر بتقنيات الـ DNA يختلف عن اكثرية اشكال الفحوص الطبية الاخرى في عدة امور مهمة منها ان أي نسيج من الجسم يمكن استعماله لان الجينات هي نفسها في كل الخلايا ولذلك يستخدم الدم وكذلك خلايا بطانة الفم في بعض برامج التحري. وبما ان الجينات لا تتغير خلال الحياة فان فحص الـ DNA يمكن اجراءه من الحمل فصاعداً أي في كل مراحل الحياة (Nairne, 1993).

التطورات العلمية الكبيرة حدثت كذلك في دقة التقنيات الوراثية مما يسمح بتحليل كميات ضئيلة من DNA او البروتين الناتج . اهم هذه التطورات هو فحص التفاعل السلسلي لأنزيم بلمرة DNA (Polymerase Chain Reaction – PCR) وانظمة التضخيم الاخرى التي تسمح بتضخيم نسخة واحدة من جزء صغير من الجين عدة آلاف من المرات. **ومن التقنيات الأخرى في الوراثة الخلوية:-**

- **عد الخلايا الانسيابي (Flow Cytometry)**

ويستعمل لتحديد محتوى النواة والكروموسوم من الـ DNA وتصنيف الحجوم المتشابهة من النوى و الكروموسومات كما ان له تطبيقات في رسم الخرائط الجينية.

- **تقنية التهجين الفلورسيني خارج الخلايا:-**

(Fluorescence In-Situ Hybridizaation-FISH)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

وهو مجس طور ليوفر طريقة فعالة وسريعة لمعرفة الانحرافـــات الوراثيـــة التي ترافق امراض تكون الدم (Hematopoietic) وغيرها. وقد صمم هذا المجس لتشخيص الانتقالات والحذف والاضافة وكذلك لتوسيم الكروموســومات. ويمكــن استعماله لتحليل مختلف العينات المحضرة خلال الطور الاستوائي Metaphase أو البيني Interphase (AlJamal, 2003).وان فحص خلايا مفردة يعطي تصــور مسبق عن خلية البيضة ويجعله ممكنا ويسمح كذلك بفحص خلايا الجنين في دم الام عند بداية الحمل. وكذلك فان بقع الدم الجافة المأخوذة على ورق ترشيح من حديثي الولادة من الممكن استعمالها في مدى واسع من الفحوص الوراثية.

مثل هذه التقنيات تزيد الفوائد المحتملة للفحوص الوراثية وتجعلهــا مناســبة للتحري الواسع في كل المجتمع.

ï البصمة الوراثية (Genetic fingerprinting)

هذا الفحص يبين الاختلاف الواسع في تركيب DNA بحيــث يكــون لكــل شخص نمط فريد (Unique) عدا التوائم المتماثلة وهذه التقنية المهمة لهــا تطبيقات كثيرة وخاصة في القضايا القانونية والجرمية.

ب.الفحوص غير المباشرة (الكيموحيوية):-

وهي لا تكشف عن الجين نفسه ولكن بعض مظاهر فعاليته المباشرة وخاصةً البروتين الذي ينتجه، وعند وجود خلل وراثي لا ينتج هذا البروتين او ينتج بكميــة قليلة او يتغير بحيث يكون غير فعال.

مثل هذه الفحوص لا زالت مهمة كما في حالة الهيموغلوبين غير الطبيعــي في مرضي الثالسيميا وفقر دم الخلية المنجلية.

اما اذا كان الجين او ناتجه لا يمكن فحصهما بسهولة فمــن الممكــن قيــاس بعض المواد الاخرى التي يتغير مقدارها في حالة المرض كما في حالــة الفحــص الشائع المستعمل للتحري عن مــرض البــول الفينــولي (Phenylketonuria – PKU) عند الاطفال حديثي الولادة الذي يستند على قياس الحامض الاميني فينايــل الانين الذي يتكون في دم المرضى (Collins, 1993).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

3- **الأمواج فوق الصوتية** (Ultrasound)

وهي تقنية مختلفة ولكن مهمة تعطي طريقة أمينة وفعالة لمعرفة الاضطرابات التركيبية وبعض الوظيفية التي قد تنتج من الامراض الوراثية، كما انها واسعة الاستعمال لمعرفة تشوهات الجنين اثناء الحمل التي بعضها وراثية الاصل.

بعض المظاهر المبكرة للاضطرابات الوراثية الخطيرة التي قد تتطور في اواخر العمر مثل مرض الكلية متعدد الأكياس (Polycystic Kidney disease) او انواع معينة من الاعتلال القلبي العضلي (Cardiomyopathy) (مرض عضلة القلب) يمكن كشفها ايضا بهذه التقنية (Nairne, 1993) .

2-6: **الخطورة العائلية** (Familial Risk)

التشخيص الوراثي عادة يثبت ان افراد العائلة الآخرين معرضون للاصابة بنفس الحالة المرضية، والفحص الوراثي بامكانه المساعدة في تقدير احتمال الاصابة، فعند معرفة الطفرة المسببة لحالة وراثية فان التشخيص قبل ظهور الاعراض (Presymptomatic diagnosis) من الممكن إجراؤه لأفراد العائلة بحيث يوفر فرصة مهمة للوقاية من المرض.

فمثلا بعد معرفة وجود طفرة RET المسببة لمرض ورم الغدد الصماء المتعدد – 2 (MEN2)وهو احد اشكال سرطان الدرقية المتوسط وتشخيصه في شخص ما فان فحص كل اقارب الدرجة الاولى يوصى به لتوفير فرصة اتقاء المرض باستئصال الغدة الدرقية لحاملي الطفرة.

وكذلك الحال في عدد قليل من متلازمات السرطان الموروثة الاخرى مثل داء السليلات الورمي العائلي (Familial Adenomatous Polyposis FAP) فان حاملي الطفرة لهم نفس فرصة الاتقاء (Burke, 2002).

ان التعرف على الخطورة لا يقود بالضرورة الى خيارات معالجة فمثلا الفحص الوراثي لمرض (Huntington) (وهو حالة سائدة جسمية تسبب حركة متزايدة وعسر في التعلم تبدأ في منتصف العمر) يسمح لمن أصيب والداه ان يعرف انه هو نفسه يحمل الطفرات المسببة وان احتمال إصابته 100% في مدى العمر

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

الطبيعي، ولحد الآن لا يتوفر أي تدخل او علاج وقائي لذلك يكون خيار الفحص شخصي ونتائجه من المحتمل ان تكون صدمة او تسبب الأذى النفسي، لهذا السبب يوصى باجراء استشارة بواسطة اختبار أولي (pretest) يجرى بعناية أي ان القرارات حول اجراء الفحص لكشف حالة حمل الصفة تجرى لأسباب شخصية أي لتوضيح القرارات حول انجاب او عدم انجاب الاطفال، وكذلك الحال في حالات كروموسوم X المرتبط بالجنس والحالات الجسمية المتنحية (Burke, 2002).

2-7: المشروعية (الصحة) السريرية للفحوص الوراثية (Clinical Validity of Genetic Tests):

الامثلة في الفقرة السابقة توضح المشروعية السريرية للفحوصات التي تعرف بانها الدقة التي يتنبأ بها الفحص بنتيجة سريرية (نسبة المصابين في الفحص الموجب) وكذلك تعكس نفوذية الطفرة المتطابقة مع الفحص.

والنفوذية Penetrance تشير الى نسبة الناس الحاملين للطفرة الذين سيصابون بالمرض وهي في حالة مرض وراثي مثل مرض الضمور العضلي تكون نسبتها 100% في الذين يعيشون عمرا طبيعيا في حين انها في متلازمة سرطان القولون اللاسليلي الموروث تبلغ 75%. كثير من الفحوصات المستندة على الـ DNA قليلة الدقة لأنها تتعرف على مجموعة ثانوية من الطفرات المسببة فقط، وهذا التحديد يعود الى عدم معرفة بعض هذه الطفرات المسببة لحد الآن والى مواصفات الفحوص المتوفرة حالياً (Nairne, 1993).

وفي بعض الحالات فان فحص كل الطفرات المعروفة يكون مكلف جدا وذلك يقود الى عدم التوازن بين الكلفة والدقة، وعندما تزداد المعرفة العلمية وتتغير الكلفة بمرور الزمن فان الدقة والقيمة التنبؤية لمختلف الفحوصات ستتحسن، ونقصان الدقة له مضامين مهمة عند فحص افراد العائلة فمثلا عند وجود فقدان يشمل (Dystrophin gene) في طفل مصاب بمرض الضمور العضلي فان حالة حمل الصفة عند الأقارب من الإناث يمكن تحديدها بنفس الفحص. اذا كان الطفل المصاب لا يحمل طفرة قابلة للتعرف عليها فان الفحص لا يمكن إجراؤه بصورة مؤثرة لتحديد حالة حمل الطفرة او للتشخيص قبل الولادة (Collins, 1993).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

هنالك اسلوب بديل هــو تحليــل الارتبــاط (Linkage analysis) يمكــن استعماله اذا وجد اثنان او اكثر من افراد العائلة مصابين ومن الممكــن فحصـــهما وذلك بالتعرف على انماط من علامات الـــ DNA تترافق مع المرض في عوائــل معينة، لكن اذا كان الطفل المصاب بمرض ضمور العضلات هو الوحيد من افراد العائلة المصاب فان تحليل الارتباط لا يمكن إجراؤه. اما عنـــدما يكـــون الفحــص الوراثي عالي الدقة فيمكن التحري عن حالات حمل الصفة بدون الرجوع الى نتائج فحص احد افراد العائلة المصابين كما هو الحال بالنسبة الى أنيميا الخلية المنجليــة التي تسببها طفرة خاصة في جين β-globin. وعلى النقيض من ذلك فان التحري عن مرض التليف الحويصلي بامكانه التعرف على كثيــر مــن حــاملي الصــفة (وليس كلهم) في عامة المجتمع.

اكثرية الامراض الوراثية المعروفة جيدا سببها طفرات ذات معــدل نفوذيــة عالي ونتيجة لذلك تكون لها قيمة تنبؤية موجبة عالية وذلــك يعنـــي ان احتماليـــة المرض تكون عالية عندما يكون الفحص موجب.

من ذلك ندرك ان الفحوص الوراثية المتداولة تكون دائمـــا عاليـــة التنبـــؤ، وعندما تكون الطفرات عالية النفوذية فان القيمة التنبؤية السالبة للفحص (احتمـــال عدم وجود المرض عندما يكون الفحص سالب) يمكن ان تكون واطئـــة اذا فشـــل الفحص في معرفة كل الطفرات المسببة (Burke, 2002).

2-8: أهمية التنوع الوراثي

اكثرية الاختلافات الوراثية التي من الممكن كشفها بين الافراد تظهر تنـــوع وراثي طبيعي ولا تترافق مع المرض، وهذا التنوع ضـــروري لتطـــور الانســـان وموجود في المجتمع الواحد وبين المجتمعات وكون الصفة الوراثيـــة ضـــارة أو لا يعتمد على عوامل البيئة، فمثلا في البلدان التي تشيع فيها الملاريـــا فـــان الافـــراد وخاصة الاطفال الذين يحملون جينات تسبب اختلالات الهيموغلوبين مثل مـــرض الخلية المنجلية يكون لديهم بعض الحماية ضد الملاريا، أي ان جين الخلية المنجلية مفيد في بعض البيئات، وبالعكس جينات اخرى ليس لها تأثير مـــؤذي مهـــم فـــي

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

الماضي قد تسبب مشاكل لأنها تهيج تفاعل معاكس ضد أدوية او مخدرات معينة توفرت حديثاً.

الجينات والكروموسومات تتغير باستمرار ويعاد ترتيبها وتتداخل فيما بينها بعملية طبيعية. وبالرغم ان بعض التغيرات الوراثية المؤذية يمكن منعها مثلا بواسطة تجنب الإشعاع غير الضروري او الكيمياويات المؤذية الا ان الإختلالات الوراثية التي تعود إلى طفرات جديدة ليس من الممكن التخلص منها كليا ابدا (Nairne, 1993).

2-9: الفحص الوراثي من اجل تحسين العناية الوقائية

الفحوص الوراثية يمكن استعمالها كذلك لتحديد مساهمات الوراثة في خطورة الامراض الشائعة من اجل القيام بتنفيذ برامج عناية وقائية. فمثلا التحري عن طفرات BRCA1 و BRCA2 يوفر فرصة لمعرفة اللواتي قد تفيدهن أنظمة الوقاية والتحري الموصى بها والمعتمدة على استعدادهن الوراثي للإصابة بسرطان الثدي والمبيض. والتقديرات لاحتمال الإصابة بسرطان الثدي عند حمل هذه الطفرات يتراوح من 26% إلى 85% وخطورة سرطان المبيض مرتفعة كذلك لكن بدرجة أقل.

في الحالات التي لها معدل نفوذية قليل فان أدلة كثيرة يحتاج إليها للبرهنة على فعالية التدخلات لتقليل الخطورة. ففي حالة مرض MEN-2 فان الدليل على تفضيل استئصال الغدة الدرقية الاتقائي ظهر من ملاحظة قلة سرطان الدرقية المتوسط بين المرضى الذين أجريت لهم الجراحة، وقوة مثل هذه الدراسات مشتقة من معلومات تاريخية اظهرت خطورة الاصابة بالسرطان خلال العمر لما يقرب من 100% في المرضى بـ MEN-2 الذي لم يعالج بالترافق مع معدل عالي من الوفيات قبل النضج (Nairne, 1993).

وعندما يتنبأ فحص وراثي بخطورة زائدة اكثر من حقيقة مرض المستقبل فان فعالية التدخلات لتقليل الخطورة تكون اكثر صعوبة للقياس وخاصة عندما يكون مستوى الخطورة غير مؤكد كما في طفرات BRCA1 و BRCA2.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

قد يكون هناك مغالاة في تقدير قيمة الخطورة منذ البداية (يكون الانحياز شائعا عندما تكون الطفرات التي تمنح الخطورة موجودة في عوائل مختارة لخطورتها العالية) فيكون هناك مغالاة في تقدير أي تدخل في غياب حالات ضابطة (Controlled) كما في حالة الطفرات التي تترافق مع مقدار خطورة عالي لنسبة مئوية صغيرة من امراض شائعة مثل طفرات BRCA1 و BRCA2 التي تسبب حالات قليلة من سرطان الثدي (Burke, 2002).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المبحث الثالث

2-10-1: البرامج الشائعة للتحري الوراثي

برامج التحري الوراثي ليست تطورا حديثا فمنذ عام 1960م كانت النساء الحوامل يفحصن بصورة روتينية لتحديد العامل الرصي (Rhesus blood groub) لتوقي تضرر اطفال النساء ذوات العامل الرصي السالب قبل وبعد الولادة وذلك باعطائهن الجسم المضاد خلال ساعات قليلة بعد الولادة او الاسقاط او الاجهاض. ومنذ عام 1973م اصبح هناك قانون للتحري عن مرض البول الفينولي (PKU) في كل المواليد الجدد في المملكة المتحدة، والتخلف العقلي الذي يتصف به هذا المرض يمكن توقيه فقط بواسطة تغذية خاصة تبدأ في الأسابيع الأولى من العمر. هذان الفحصان اصبحا الآن جزء مسلم به من العناية الصحية الأولية ومن برامج التحري الأساسية (Nairne, 1993). وجدول (3) يوضح برامج التحري الوراثي الشائعة في بريطانيا.

يعرف مكتب تقييم التكنولوجيا في الكونغرس الامريكي (The U.S Congress Office of Technology Assessment) الفحص الوراثي بانه قياسات نوعية لتحديد الحالة الوراثية للأفراد الذين يشك بكونهم تحت خطورة عالية لحالة موروثة معينة. والمصطلحات فحص وراثي (Genetic test) وقياس وراثي(Genetic Assay) والتحليل الوراثي (Genetic Analysis) تستعمل بالتبادل لتعني نفس المعنى وهو الفحص المختبري الفعلي للعينات، وفي المقابل فان مصطلح التحري الوراثي(Genetic screening) عادة يستعمل نفس القياسات المستعملة في الفحص الوراثي ولكن يتميز عنه باستهدافه عامة المجتمع.

بينما الاكاديمية الوطنية للعلوم (The National Academy of Sciences NAS) فتعرف التحري الوراثي بانه البحث المنظم عن الاشخاص ذوي المرض الكامن او المبكر الاعراض او عديم الاعراض في المجتمعات.

وبعض الادبيات تستعمل المصطلحين فحص (Testing) وتحري (Screening) بصورة متبادلة، كما ان اللغة المستعملة لوصف التغير الوراثي (Genetic variation) لم يتفق عليها فهناك من يستعمل كلمة عيوب (Defects)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

او إختلالات (Flaws) او الجينات الضارة (Deleterious genes) او إخـــتلالات (إضطرابات) (Disorders) او المصطلح الأكثر تداولاً حـــالات (Conditions) (Collins, 1993).

فحص الإستعداد (Susceptibility testing)

ويعني الفحص الذي يقود الى التعرف على الطفرة الوراثية التـــي تجعـل الاشخاص اكثر استعدادا للاصابة بمرض ما عند التعرض الى اخطار بيئية معينة، مثل الفحص الذي يتعرف على من يحملون جين مرض اختلاج تمـــدد الشـــعيرات (Ataxia telangiectasia) الذين يصابون بالسرطان عندما يتعرضون لمســـتوى عالي من الإشعاع.

هذا النوع من الفحوص يتعرف على احتمالية الاصابة بمـــرض الزيهـــايمر ويشمل كذلك الفحوص التي تستطيع معرفة الاستجابة الجيدة او المعاناة من الآثـــار الجانبية عند العلاج بأدوية معينة أو ما يدعى بالوراثـــة الدوائيـــة (Pharmoco – genomics) (Lemmens & Austin, 2000).

اما مصطلح التنبؤ الوراثي (Genetic prophecy) فهذا مفهوم يشـــير الى الصفة التنبؤية للوراثة حيث ان اكثرية الفحوص الوراثية توضـــح الخطـــورة الوراثية دون ان تقول شيئا عن الصحة الفعلية وهي تعطينا مـــا يشـــبه الصـــورة الشمسية عن ما موجود او في بعض الحالات ما سيحدث في المستقبل لصحتنا. ان المعلومات الوراثية تختلف جوهريا عن المعلومات الصحية الأخرى المستحصلة من الاختبارات الطبية الاعتيادية لان الاخيرة تعطينا فقط معلومات عن الصحة الحالية.

وفي بعض البلدان المتقدمة فان شركات التأمين ودوائر الهجـــرة وحتـــى السلطات القضائية تستخدم هذه المعلومات لأغراضها الخاصة، وكـــذلك تســـتخدم عندما يتقدم الاشخاص لطلب الوظائف (Collins, 1993).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المعلومات عن الصحة المستقبلية ولعقود سابقة كان ولا يزال يمكن الحصول عليها من مصادر اخرى مختلفة مثل التاريخ المرضي للعوائل وفحوصات ضغط الدم المرتفع ومستويات الكولسترول والحديد في الدم وكذلك عادات الأكل ونمط الحياة (Lemmens & Austin, 2000).

2-10-2: مجموعات الناس التي يجرى عليها التحري الوراثي:

(i) عامة المجتمع، عندما يكون جنس او عمر معين منه تحت الخطورة، وذلك ما يكون مفضلا عند التحري عن PKU في حديثي الولادة مثلاً.

(ii) مجموعة ثانوية ضمن المجتمع تتركز فيها الخطورة حيث يمكن كشف الأصحاء الحاملين للمرض كما في حالة مرض (Tay – Sachs) وهو مرض مميت يصيب الدماغ يتكرر خاصة في اطفال اليهود الاشكناز.

(iii) مجموعات واسعة تكون فيها العوامل الوراثية مسؤولة عن بعض وليس جميع حالات الضعف فمثلا الافراد الذين لديهم صعوبات في التعلم يجب تحريهم لكشف من يحمل متلازمة كروموسوم X الهش (Fragile X syndrome) بينهم وبذلك يتم التعرف على العوائل التي ترتفع عندها الخطورة الوراثية.

الافراد الذين لديهم تاريخ عائلي لأحد الاختلالات الموروثة يجب ان يجرى لهم فحص وراثي ومثل هذا الفحص يجب تفريقه عن تحري عامة المجتمع، رغم ان له تأثيرات اجتماعية مشابهة مهمة. والدراسات العائلية توفر الاستراتيجيات الاكثر عملية لكشف الجينات غير الطبيعية في اكثرية الاختلالات الموروثة بصورة جين سائد او مرتبط بكروموسوم X (Collins, 1993).

برامج التحري عادة لها اكثر من جزء واحد، تحري اولي لكل افراد المجتمع لمعرفة مجموعة الخطورة (Risk group) ثم تحري اضافي لهذه المجموعة للحصول على تشخيص نهائي، وهذا الترتيب يطبق على برامج تحري كثيرة اعتمادا على طريقة العمل المستعملة، فمثلا فحص التحري الأولي عن PKU يكون بطريقة غير مباشرة (كيموحيوية) والاطفال موجبي النتائج لا يصابون بالمرض دائما وهناك حاجة الى فحوصات اضافية لتثبيت التشخيص. وعندما تكون الطرق

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المباشرة افضل (كما في التحري عن حاملي جينات مرض التليف الحويصلي) فــلا يحتاج الى فحوصات اضافية لموجبي النتائج.

كما يجب التحري عن الاختلالات الخلقية حيث قد يوجد الاساس الوراثي لها لكن لم يثبت تشخيصها بعد كما في حالة استعمال الأمواج فوق الصــوتية للتحــري عن التشوهات في الأجنة (Nairne, 1993).

2-10-3: تقسـيم الفحـوص الوراثيـة نسـبة الى غـرض العنايـة الصـحية ومراحل العمر :

ليس هناك مرحلة معينة من الحياة يكون فيها التحري الوراثي ملائما اكثــر وهو يجب ان يتوفر بطرق مختلفة والطريقة المثلى قد تتغير عندما يصبح المجتمع اكثر حاجة للتحري، فمثلا التحري الوراثي عن مــرض الثالســيميا فــي قبــرص وسردينيا يتدرج من قبل الولادة الى مرحلة قبل الزواج وخــلال فتــرة المدرســة (Nairne, 1993).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (3) برامج التحري الوراثي الشائعة في بريطانيا (Nairne, 1993)

الفئة العمرية	المرض	المجتمع الذي يجري عليه التحري	نوع فحص التحري	الحاجة الى فحص تأكيد	ملاحظات أخرى
حديثي الولادة	البول الفينولي	كل الرضع حديثي الولادة	غير مباشر	نعم	
	مرض قصور الدرقية	كل الرضع حديثي الولادة	غير مباشر	نعم	
	مرض الخلية المنجلية	كل حديثي الولادة في بعض المناطق من اصل عرقي معين. ومجموعات في مناطق اخرى.	غير مباشر	نعم	الكشف عن الحاملين كذلك
	التليف الحويصلي	بعض المناطق فقط	غير مباشر	نعم	
	مرض Duchenne (ضمور العضلات)	دراسات ارشادية Pilot studies	غير مباشر	نعم	
	أمراض الأيض النادرة	فحص عائلي.	غير مباشر عادة	نعم	
قبل الزواج وقبل الحمل	التليف الحويصلي	مشاريع مستقبلية في عامة المجتمع	مباشر	لا	يكشف عن 85-90% من الحاملين
خلال الحمل	تحلل الدم الرصي	كل الامهات	غير مباشر		يستعمل تفرس تشوه الجنين الحاذق
	داء السكر	كل الامهات	غير مباشر	نعم	
	التشوهات الخلقية	أكثرية الأجنة	الأمواج فوق الصوتية	نعم	
	متلازمة داون	1.كل الامهات في بعض المناطق. 2.كل الامهات فوق عمر 35-37	فحوصات تحري المصل فحوصات كروموسومية للأجنة	بزل السائل الأمينوتي مع فحوصات كروموسومية	
	عيوب الانبوب العصبي (العمود الفقري وعدم وجود المخ)	كل الامهات في مناطق كثيرة	غير مباشر	لا الامواج فوق الصوتية	
	أمراض الهيموغلوبين	كل الامهات من غير ذوات الاصل الشمال أوربي.	غير مباشر		يكشف الحاملين
	التليف الحويصلي	دراسات ارشادية Pilot studies	مباشر	لا	يكشف عن 85-90% من الحاملين

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

1- التشخيص قبل الولادة (Prenatal Diagnosis)

هو معرفة فيما اذا كان الجنين تحت خطورة الإصابة بمختلف الأمـــراض او الصفات الوراثية القابلة للتعرف عليها. وتشخيص قبل الولادة يستعمل وسائل عديدة وهي السائل الأمينوتي (Aminotic Fluid)، الخلايا الجنينية، خلايا دم الجنـــين او الام المستحصلة بعملية بزل السائل الأمينـــوتي (Amniocentesis)، و قياســـات البروتين ألجنيني ألفا(Alfa fetoprotein assays) أو اخذ عينات الزغابة المشيمية (Chorionic villus sampling-CVS) او التصوير الطبقـــي بـــالأمواج فـــوق الصوتية (Ultrasound tomography) التي تكون صور للجنين على شاشة.

وطريقة اخرى تعرف بمنظار الجنين (Fetoscopy) تستعمل كاميرا مثبتـــة على ابرة تدخل الى الرحم لمشاهدة الجنين. ومنذ بداية تحري قبل الولادة في عـــام 1966م ازداد عدد العيـــوب الأيضـــية (Metabolic defects) والاضـــطرابات الوراثية التي من الممكن تشخيصها بصورة كبيرة. وهناك كذلك نقاش عن الحاجـــة الى فحص الآباء الذين هم تحت خطورة وراثية والمشتركين في برنامج الإخصاب الصـــناعي (Invitro Fertilization program) لأن فحـــص قبـــل الغـــرس (Preimplantation testing) للأجنة يجب ان يؤكد انه فقط الاجنة الخالية مـــن الأمراض والصفات غير الطبيعية سوف توضع في الرحم (Collins, 1993).

جميع الامراض التي ترجع الى تغيرات كروموسومية يمكن تشخيصها قبـــل الولادة بطريقة بزل السائل الأمينوتي بإدخال إبرة الى التجويف الأمينوتي ثم تزرع خلايا من العينة لمدة عشرة أيام حتى ثلاثة أسابيع ويمكن عندئذ تحضيرها للفحـــص أثناء الإنقسام الخلوي عندما تكون الكروموسومات مناسبة للدراسة وحيث ان هـــذه الخلايا تخص الجنين فان أي تشوه كروموسومي يعني تشوهات في الجنين. ويعـــد الأسبوع الخامس عشر هو الأمثل للتشخيص المبكر لمرض معين أثناء الحمل.

ومن الأمراض التي يمكن كشفها بهذه الطريقة الامراض التي تصيب الذكور الحاملين لجيناتها المتنحية المرتبطـــة بـــالجنس مثـــل مـــرض متلازمـــة (Lesh-Nayhan)، وتستخدم النسبة بين انزيم (IMP phpsphorylase) وانزيم (AMP

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

(phosphorylase) في عينة طازجة من السائل الأمينوتي المأخوذة من الأم الحامل في تشخيص هذا المرض.

وكـــذلك يمكـــن كشـــف مـــرض ضـــمور العضـــلات الحـــدثي (Muscular dystrophy juvenile) بدراسة الكروموسومات، وكذلك يكشف عن وجود مرض متلازمة هانتر (Hunter syndrome) الذي يتميز بوجود مكونـــات معينة في السائل الأمينوتي (جاردنر وسنستاد، 1999).

والتحري اثناء الحمل يجب ان يجرى على الام وعلى الطفل او كلاهما، فاذا وجد اثناء التحري ان الام تحمل جين لأحد الامراض المتنحية فيجـــب ان يخضـــع الاب لفحص وراثي لمعرفة فيما اذا كان الزوجان تحت خطـــورة انجـــاب طفـــل مصاب، واذا كان كلا الوالدان يحملان جين هذا المرض المتنحـــي او كانـــت الام تحمل مرض مرتبط بكروموسوم X او كلا الزوجين او احدهما يحمل جين لمرض سائد فالفحص يجب ان يجرى على الجنين المنتظر.

التشخيص الوراثي من الممكن إنجازه قبل 12 أسبوع من الحمـــل بواســـطة CVS مقارنة مع حوالي 16-20 أسبوعا بواسطة بزل السائل الأمينوتي.

في المملكة المتحدة فحوصات قبل الولادة تجرى على كل النســـاء لمـــرض تحلل الدم الرصـــي (Rhesus haemolytic disease)، والـــروبيللا (الحصـــبة الألمانية) وكان فحص الروبيلا اول برنامج تحري يجرى لغرض توفير كشف ثـــم اجهاض الاجنة التي يحتمل اصابتها والتي ستعاني امراض خلقية شديدة تنتج مـــن الاصابة اثناء الحمل.

اجراء التفرس بالامواج فوق الصوتية (Ultrasound scanning) للاجنـــة ممارسة عامة وروتينية وهـــي تكشـــف الاضـــطرابات الخلقيـــة (Congenital abnormalities) التي بعضها له اساس وراثي، ومنها امراض القلـــب الولاديـــة (Congenital heart diseases CHD) التي تحدث بمعدل 8 فـــي كـــل 1000 ولادة وتشكل ربع حالات الوفاة للرضع. وعوامل الخطورة لهذه الحـــالات تشـــمل اصابة الام بامراض مثل السكر والخمج الفايروسي مثـــل الـــروبيللا او التعـــرض لعوامل مثل تناول الكحول او ادوية الصرع او الاكيوتان (Accutane) او الليثيوم.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ويمكن كشفها بالفحص الروتيني بواسطة الامواج فوق الصوتية او فحوصات الوراثة الخلوية (Ciarleglio *et al.*, 2003).

ان تفرس الشذوذ الجنيني الحاذق (Expert fetal anomaly scanning) شكل متخصص من التفرس بالامواج فوق الصوتية متوفر للنساء المعروفات بانهن تحت خطورة عالية لأنجاب جنين مشوه لأسباب وراثية أو غيرها، حيث يمكنه كشف حوالي 70-80% من كل حالات التشوهات.

تكون اجنة النساء المصابات بداء السكر المعتمد على الأنسولين (Insulin dependent diabetes mellitus) تحت خطورة عالية أن يولدوا ميتين، او معتلي الصحة، وتشوهات خلقية كثيرة وخاصة عندما يكون الداء غير مسيطر عليه. يكون تشخيص المرض في اكثرية النساء المصابات عادة معروف، لكن كل النساء يجب ان يجرين تحري مبكر اثناء الحمل بفحوصات الدم والإدرار لكشف الحالات غير المشخصة.

وفي مناطق كثيرة من المملكة المتحدة يجرى التفرس لكشف عيوب الانبوب العصبي(Neural tube defects) مثل عيوب العمود الفقري (Spinal bifida) وعدم وجود المخ (Anencephaly) (Nairne, 1993).

اثبتت الدراسات ان التحري اثناء الحمل للحاملين لمرض التليف الحويصلي اصبح اكثر شيوعا في عدد من المراكز في المملكة المتحدة وان 85-90% من الحاملين من الممكن كشفهم بواسطة تحري الـ DNA البسيط بواسطة نموذج من الخلايا يستحصل بغسل الفم (Mouthwash sample).

اما بالنسبة الى متلازمة (Down) فان كل النساء فوق عمر يتراوح من 35-37 سنة يتم فحصهن بدراسات كروموسومية للتأكد من سلامة الجنين، وهي تحدث في حوالي واحد من كل 600 في كل المواليد الجدد، لكنها قليلة الشيوع في الاطفال الذين يولدون لنساء اصغر سناً (واحد من كل 1500 في عمر 20 سنة) وتزداد الحالة بزيادة عمر الام فتصبح واحد من كل 350 في عمر 35 سنة وترتفع الى واحد من كل 100 في عمر 40 سنة.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

النساء المصابات بالصرع ويتناولن الأدوية اللازمة يجب ان يجرى لهن تفرس تشوه الجنين الحاذق بالامواج فوق الصوتية في الثلاثة اشهر الثانية من الحمل بسبب تزايد خطورة التشوهات الخلقية التي تسببها بعض الأدوية.

اكثرية الأزواج الذين يخشى ان ينجبوا اطفال مصابين بالثالسيميا الكبرى وحوالي 50% من الذين يخشى اصابتهم بمرض الخلية المنجلية يحتاجون فحوص تشخيصية للأجنة واتخاذ قرار بالاجهاض اذا اظهرت النتائج اصابة الجنين، ان التحري والاستشارة في هذه الحالات يقود الى تناقص كبير في ولادة اطفال مصابين لكن يجب عدم تجاهل التكاليف النفسية لذلك (Nairne, 1993).

2- تحري المواليد الجدد (Newborn screening)

يشمل تحليل الدم او عينات الأنسجة المأخوذة عند الطفولة المبكرة لغرض كشف الامراض الوراثية بحيث يمكن للتدخلات المبكرة منع المشاكل الصحية الخطيرة او الوفاة. و اسلوب التحري هذا دخل في الاستعمال منذ بداية ستينات القرن الماضي للتأكد من سلامة المواليد من الإصابة بمرض البول الفينولي (PKU) وهو مرض أيضي نادر يسبب الإعاقة العقلية ومن الممكن الوقاية منه بإتباع تغذية خاصة، ومنذ السبعينات دخل التحري عن مرضين آخرين هما مرض (Sickle cell anemia) للأطفال السود الأمريكان ومرض (Tay-Sachs) (Collins, 1993).

اما التحري عن مرض التليف الحويصلي عند حديثي الولادة بواسطة الفحص المباشر (عن الثربسين في الدم) فيجرى فقط في مناطق معينة ولايزال تحت التطوير. اما برامج التحري عن مرض ضمور العضلات (Duchenne muscular dystrophy) فتجرى في المملكة المتحدة وعدة اقطار اخرى وتستند على طريقة مباشرة هي الكشف عن أنزيم (Creatine kinase) في الدم (Nairne, 1993).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

3- تحري الطفولة المتأخرة (Later childhood screening)

وهي جزء من المسح الصحي الروتيني للأطفال، فان جميع الأطفال يجب ان يجرى لهم فحص طبي عن أمراض مختلفة قسم منها له أساس وراثي مثل آفات السمع.

في مونتريال في كندا برامج التحري الوراثي تجرى على طلاب المدارس الثانوية عن مرض (Tay-Sachs) و (Beta Thalassaemia) والتليف الحويصلي وقد حصلت الموافقة عليها وعرفت أهميتها (Nairne, 1993).

4- تحري البالغين (Adult screening)

يجرى لكشف وجود المرض او الاستعداد للإصابة به، او لمعرفة الحاملين لخطورة وراثية محتملة ويشمل فحوصات ما قبل ظهور الاعراض او الامراض الوراثية التي تظهر متأخرة مثل مرض (Huntington).

ان برامج التحري عن الاشكال المختلفة من السرطان الذي قد تكون له اسباب وراثية هي عادة الشكل الرئيسي من التحري الوراثي للبالغين في المجتمع. وقد اصبح الفحص ممكنا لمعرفة وجود الجين المسبب لداء السليلات الورمي العائلي (FAP) والشكل الموروث من سرطان القولون – المستقيم، وكذلك لمجاميع صغيرة من النساء تحت الخطورة العالية للاصابة بسرطان الثدي مع ان هذه التحريات حاليا تهدف الى الكشف المبكر عن السرطان نفسه.

ان برامج التحري هذه في العوائل التي تعرف بانها تحت الخطورة هي طليعة برامج التحري المستقبلية. والجدول رقم (4) يتضمن أمثلة للأمراض التي تبدأ في مرحلة النضوج والجينات التي تسببها (Ciarleglio *et al.*, 2003).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (4)

أمثلة على الأمراض التي تبدأ في مرحلة البلوغ والجينات التي تتضمنها

(Ciarleglio *et al.*, 2003)

الكروموسوم	الجين المعروف أو البروتين	المرض
14 1 21 19	(PSEN1) Presenilin – 1 (PSEN2) Presenilin – 2 (APP) Amyloid-B precursor protein (APOE) Apolipoprotein E	الزهايمر
4 1 4 6	(SNCA) a-Synuclein (DJ1) Oncogene DJ1 (UCHL1) Ubiquitin C-terminal esterase L1 (PARK2) Parkin	باركنسون
2 20 12 17 17 3 2 11	(NEUROD1) Neurogenic differentiation 1 (HNF4A) Hepatocyte nuclear factor 40 (TCF1) Transcription factor1 (TCF2) Transcription factor2 (SLC2A4) Solute carrier family2 member4 (SLC2) Solute carrier family2 member2 (GPD2) Mitochondria GAPDH2 (MARK81P1)MAPK S-interacting Protein1 (IRSI) Insulin receptor substrate1	داء السكر
17,13,17 11	BRCA1, BRCA2, Tumor protein P53 (ATM) Ataxia telangiectasia mutated	سرطان الثدي

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

5- التحري قبل الزواج وقبل الحمل (Pre-martial & Pre-pregnancy screening)

الفحص قبل الحمل يشمل التحري عن الحاملين لإختلالات الهيموغلوبين الذي يجب ان يتوفر من خلال عيادات تخطيط الأسرة والممارسة الطبية العامة وحسب ظروف البلد ففي قبرص مثلا استبدل التحري عن الثالسميا في مرحلة قبل الولادة بالتحري قبل الزواج وذلك لأسباب دينية (تحريم الاجهاض)، كما ان برامج التحري عن حاملي الثالسميا في عامة المجتمع بدأت في منطقة البحر الأبيض المتوسط (لشيوع المرض هناك).

في دراسة مقارنة لهذه البرامج ظهر انه يمكن انجازها بصورة صحيحة عند وجود مجتمع صغير تحت خطورة عالية ويقوم بالعمل كادر متنقل (خفيف الحركة) يعمل من مركز منفرد بمساعدة جهة مستقرة كما هو الحال في سردينيا وقبرص. اما في البلدان الكبيرة فان مثل هذه البرامج تجري ببطء شديد. وهذه البرامج يجب ان تكون ضمن نظام العناية الصحية العامة. والكادر يجب ان يتدرب ليكامل بين التحري والاستشارة الوراثية في خدمات روتينية.

ووجد ان هناك صعوبات خاصة لاجراء تحري عن العاملين لاختلالات الهيموغلوبين عندما لا تكون مشكلة لعامة المجتمع ولكن تصيب اقليات عرقية كما في المملكة المتحدة (Nairne,1993).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المبحث الرابع

2-11-1: العلامات الوراثية (Genetic Markers) لبعض الأمراض

ان هناك صفة تنبؤية للوراثة فكثير من الأمراض ترافقها علامة وراثية يسببها جين له علاقة ارتباط وراثي (Genetic Linkage) مع الجين المسبب للمرض أي ان الجينين يقعان متقاربين على نفس الكروموسوم (Lerman,2004) ومن هذه الأمراض:-

1. سرطان الرئة:

دخان السكائر هو العامل البيئي المنفرد الأكثر أهمية لحدوث هذا المرض، وقد عثر على أول علامة وراثية لسرطان الرئة وهي أنزيم يدعى (Aryl hydrocarbon hydroxylase-AHH) الذي له دور في مسار تحلل وتخليص الجسم من الهيدروكربونات متعددة الحلقات (Polycyclic hydrocarbons) التي هي مواد قبل مسرطنةprecarcinogenic موجودة في الدخان وعندما يزداد تركيز (AHH) عن الحد الطبيعي في الجسم (وذلك يعتمد على جين معين) فان تركيز احد المواد التي هي مسرطنة في مسار التحلل يزداد ويسبب المرض.

وقد وجد ان الشخص الذي يرتفع عنده تركيز (AHH) يتعرض للاصابة بسرطان الرئة بنسبة تبلغ (ستة وثلاثين ضعفاً) لمن ينخفض عندهم هذا التركيز، اما اصحاب التركيز المتوسط فان نسبة الخطر تصل عندهم الى ستة عشر ضعفاً.

ولكن مازال هناك عيبان في طريقة اختبار انزيم (AHH) اولهما انه لم تظهر بعد طريقة اختبار يمكن الاعتماد عليها في اجراء مسح فرزي جماعي والثاني هو ان النتائج السابقة مازالت عرضة للخلاف، فبعض الباحثين لم يتمكنوا من تكرارها بوجود ثلاث مجموعات متميزة لها ثلاث مستويات مختلفة من (AHH) وتوصلوا فقط الى عزل مجموعتين احدهما عالية المستوى والاخرى منخفضة، ورغم هذا التضارب فثمة نتيجة جوهرية مازالت موجودة: فقد وجد ان من لديهم تركيز مرتفع من (AHH) يصيبهم سرطان الرئة (اذا كانوا يدخنون السكائر) اكثر مما يصيب اصحاب التركيز المنخفض او من لا يدخنون. فثمة

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

استهداف وراثي وعامل بيئي يتفاعلان معاً لإحداث المرض. وقد اكدت التجــارب على الحيوانات هذه الاستنتاجات. ويبدو ان المشكلة ليست في النظرية ولكــن فــي القدرة على اجراء اختبار عليها (هارسناي وهتون، 1988).

2. سرطان أرومة الشبكية (سرطان العين) (Retinoblastoma)

ان السرطان ينتج من عامل بيئي مناسب يهاجم جيناً او جينات مناســبة ولا يحدث المرض الا اذا تواجد الإثنان معاً، وفي حالة سرطان العــين الــذي يــرتبط مباشرة بنقص في كروموسوم 13 وذلك ما يعطي علامة ممتازة عن المرض تسمح للأطباء ان يتنبأوا بدقة تكاد تصل الى 90% بالأفراد الذين سيصيبهم هذا السرطان.

ان الأدلة من التجارب على القرود تفيد بان المرض يتفجر بواسطة فايروس يلتصق بكروموسومات معينة في خلايا شبكية العين مما يؤدي الى اصابة تسعة من كل عشرة افراد من المستهدفين له اما الشخص العاشر فيبقى سليما لأنه لم يلامــس الفيروس، اما اصحاب كروموسوم 13 السليم فانهم يتمكنون من مقاومته.

ان اغلب انواع السرطان ترتبط باستهدافات وراثية اكثر اســتخفاء واحيانــا تتمكن البيئة نفسها من خلق استهدافات في اشخاص لولا تأثير البيئــة هــذا لظلــوا مقاومين للسرطان. فالعدوى بالطفيليات تستطيع ان تزيد استهداف البعض لسرطان المثانة، وان كان احد لم يبرهن بعد على الطريقة التي يحدث بها ذلك. واذا تصادف ان ابتلع احدهم مادة تبييض القماش فان ذلك قد يصيب المريء باذى شــديد حتــى يصبح مستهدفا بالذات لنموالأورام. وربما كان ذلك لأن خلاياه تصبح اكثر قابليــة لإلتقــاط المســرطنات بعــد اصــابة اغشــيتها الواقيــة بالــدمار (هارسناي وهتون، 1988).

3. سرطان البنكرياس:

يعد انتيجين الكربوهيدرات 9-19 (Carbohydrate antigen 19-9) هــو العلامة الاكثر شيوعا مقارنة مع علامات الأورام الأخرى عند الكشف عن سرطان البنكرياس اذ ان له 80% من الدقة و 60-70% من النوعية (Takhar, 2004).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

4. سرطان الثدي (Breast Cancer)

لوحظ منذ زمن بعيد ان سرطان الثدي يسري عائلياً فاذا كانت احدى السيدات تنتمي الى عائلة قد ظهر فيها على الأقل حالتان من حالات سرطان الثدي فان هذه السيدة تتعرض في حياتها لخطر الاصابة بمتوسط يبلغ فرصة واحدة من ست، واذا كانت المصابات من العائلة على صلة قرابة وثيقة (ام السيدة او اختها مثلا) فان فرصة الخطر تزيد الى معدل كبير هو واحدة من كل ثلاث.

وهناك خاصية يشيع وجودها بين مجموعات شرقية وهي خاصية تواجد شمع الإذن (Ear wax) الجاف، اما عند القوقازيين والافريقيين فيميل شمع الاذن لأن يكون رطباً، ونوع شمع الاذن في أي فرد يتحدد وراثياً وكلما كان الشخص اكثر شرقية في نوعه زادت فرصة وجود شمع الاذن الجاف، وقد لاحظ الباحثون ان النسوة القوقازيات ذوات شمع الاذن الرطب كن اكثر تعرضا للاصابة بسرطان الثدي من النسوة الآسيويات ذوات شمع الإذن الجاف.

ان الاذن والثدي كلتاهما بها غدد متشابهة وكلتاهما تفرز سوائل متشابهة، وقد لوحظ ان معظم القوقازيات يفرزن طبيعيا سائلا من الثدي يمكن سحبه في عشر الى خمس عشرة ثانية، اما النسوة الصينيات واليابانيات فهن في اغلبهن يفرزن السائل في سرعة اقل كثيراً. وان النسوة اللاتي يفرزن سائل الثدي بسرعة اكبر نسبياً لديهن في الوقت نفسه شمع اذن رطب. وقد اكتشف الباحثون ان سائل الثدي عموما يمكنه التقاط وتركيز مواد معينة مثل الباربيتيورات والاحماض الدهنية ومركبات ناتجة من دخان السكائر. وهو ايضا يحوي كيمياويات معروفة بانها تسبب الطفرات. وهذان العاملان يعطيان فيما يبدو احد تفسيرات سبب تعرض النسوة القوقازيات اللاتي تفرز غددهن قدراً اكبر نسبيا من السائل الغدي لخطر وقوع سرطان الثدي بمعدل اكبر من النسوة الشرقيات.

وفي دراسة اجراها فريق من الباحثين على عائلات قد ظهر فيها ما لا يقل عن ثلاث حالات مؤكدة من سرطان الثدي اصابت امهات وبناتهن وشقيقاتهن وتم فحص احدى عشرة عائلة تضم 426 إمرأة، أختبرت بالنسبة لقائمة علامات كاملة. وتم بالفعل فرز علامة وراثية وهي أنزيم (Glutamate – Pyruvate

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

(Transaminase – G.P.T. وتبين ان له ارتباطا كبيرا بسرطان الثدي في العائلات المستهدفة. فاللواتي يحملن علامة (G.P.T.) يصيبهن السرطان بنسبة امرأة واحدة من ثمان قبل سن الخامسة والثلاثين، وبنسبة مذهلة هي تسع من عشر قبل سن الثمانين. اما افراد هذه العائلات المستهدفة اللاتي لا يحملن علامة (G.P.T.) فلا يزيد خطر تعرضهن للاصابة بالسرطان عن متوسط حدوثه بين نساء عامة السكان.

ورغم ان انزيم (G.P.T.) لا يعد اشارة لمدى الاستهداف لسرطان الثدي الا بين العائلات المستهدفة للسرطان، الا انه يعد خطوة في طريق اكتشاف كل العلامات للتنبؤ ببدء ظهور المرض (هارسناي وهتون، 1988).

5. **سرطان الجلد** :

يعد تلازم وجود الشعر الأحمر مع التعرض لضوء الشمس من اكثر اسباب سرطان الجلد شيوعاً وذلك تجريبياً وإحصائياً معاً. والايرلنديون وغيرهم من اصل سلتي (Celtic) مستهدفون على وجه الخصوص للاصابة بسرطان الجلد. وللعلماء اكثر من نظرية لشرح السبب في ذلك. ولعل اكثرها قبولاً هي نظرية الميلانين الوقائية التي تقول ان صبغة الميلانين الغامقة تحمي الجلد من أشعة الشمس فوق البنفسجية. واصحاب الشعر الاحمر عادة ذوو بشرة فاتحة ليس فيها ما يكفي من الميلانين لحمايتهم من الأشعة فوق البنفسجية. ويكون رد فعل اجسادهم هو تكوين بقع النمش، ورد الفعل هذا هو نفسه نوعا من الطفرة الخلوية.

وقد ظهرت بعد ذلك نظرية اخرى ؛ فقد تمكن فريق من الباحثين من عزل مادة الصبغة المسؤولة عن لون الشعر الاحمر وتسمى (Phaeomelanin) وهي موجودة ايضا في الجلد. وعندما عرضت خلايا الاختبار لصبغة الفيوميلانين النقية لم يحدث شيء غير عادي. ولكن عندما عرضت الخلايا نفسها لصبغة سبق تعريضها للضوء فوق البنفسجي بدأت تطفر بنفس الطريقة التي تحدث بها الطفرات بتأثير العوامل الكيميائية المعروفة باحداث السرطان.

ويعتقد العلماء ان الفيوميلانين قد يكون علامة لسرطان الجلد، وان ضوء الشمس قد يسبب تغييرا في الصبغة بحيث تصبح قادرة على احداث السرطان،

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

وليس في استطاعة من يولد بهذه الصبغة ان يغير لونه، ولكن الالتجاء الى تجنب كثرة التعرض للشمس هو احد السبل التي تقلل من خطر الاصابة بسرطان الجلد الى ادنى حد (هارسناي وهتون، 1988).

6. **سرطان الكلية** :

العلامة الوراثية لهذا المرض هي ان قطعة صغيرة من كروموسوم 3 تتبادل في مكانها مع قطعة مماثلة من كروموسوم 8 ويتم هذا التبادل عند المصابين بالسرطان فقط. وهذه العلامة لا دلالة لها الا بين العائلات المستهدفة للسرطان. وقام الاطباء الباحثون بدراسة التاريخ المرضي لأسرة احد المرضى الذي اصيب باورام خبيثة في كليتيه معاً وهو لا يزال في سن السابعة والثلاثين فقط علما ان اصابة الكليتين معاً لا تحدث الا في اقل من 2% من ضحايا سرطان الكلية.

وتبين ان هناك احد عشر امرأة من العائلة احداهن عمة هذا المريض كن قد اصبن بالمرض من مجموع 40 عضواً في الاسرة خلال ثلاثة أجيال وكان ست منهن مصابات في الكليتين معاً (هارسناي وهتون، 1988).

7. **التشوهات الكروموسومية (Chromosome Abberetions)**

ترتبط معظم أنواع السرطان بخيط مشترك هي انها تنشأ كاستجابة لنوع ما من الشذوذ في الكروموسومات أو الجينات. وقد تبين منذ زمن طويل وجود ارتباط بين انواع الكروموسومات الشاذة على نحو ظاهر والاصابة بالسرطان؛ فالاطفال المولودون بمتلازمة داون اكثر تعرضاً للاصابة باللوكيميا من غيرهم. والمصابون بمتلازمة (Klinefelter) أي وجود كروموسوم X زائد يضاف الى مجموعة كروموسومات الجنس الطبيعية (XY) تزيد عندهم فرصة الاصابة بسرطان الثدي.

والافراد الذين ينقصهم قطعة من كروموسوم 13 يكاد يصيبهم دائماً سرطان العين. اما الافراد الذين يوجد لديهم ما يسمى بكروموسوم فيلادلفيا (Philadelphia chromosome) فتزيد عندهم فرصة الاصابة باللوكيميا التي هي سرطان كريات الدم البيضاء(Riman & Hirschorn, 2004).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

8. علامات وراثية لأمراض القلب والأوعية الدموية

(Cordiovascular Disease–CVD)

في حالة الأمراض المعقدة ومتعددة العوامل فان التنبؤ بالخطورة بواسطة الفحوص الوراثية يكون صعباً وغير واضح المعالم. ففي امراض مثل CVD او الاحتشاء القلبي العضلي(Myocardial Infarction) تتداخل العوامل الوراثية فيما بينها ومع العوامل البيئية لكن هناك بعض حالات CVD المبكرة يكون لها اسباب وحيدة الجين مثل فرط كولسترول الدم العائلي (Familial hypercholesterolemia – FH) الذي يحدث بحالة متغايرة الزيجة في حوالي واحد من 500 فرد من عامة المجتمع.

وبالرغم من وجود موقع متغاير الزيجة ومدى واسع من الطفرات (على الاقل ثلاثة جينات واكثر من 700 طفرة) فان اساليب التحري السريعة عن الطفرات قد تطورت واصبح بالامكان الاستفادة من التحري عن FH في التشخيص الوراثي لمعرفة خطورة اصابة الأقارب قبل ظهور الأعراض عليهم. لكن حتى بالنسبة لـ (FH) فان النفوذية تتباين كثيراً بسبب تأثير نمط الحياة والبيئة وما فيها من عوامل تحدد الخطورة في غير الحاملين مثل التدخين والتغذية ونقص التمارين واستهلاك الكحول والضغط النفسي .... الخ. وكنتيجة للتغيرات في سيادة هذه العوامل البيئية.

اما بالنسبة للحالات متعددة الجين فقد عرف الكثير من الجينات المرشحة (Candidate) والتغايرات الفعالة فيها والتي يمكن ان يكون لها قيمة في التنبؤ بالخطورة. ولكن بسبب الطبيعة متعددة العوامل لـ CVD فان تأثير المتغير الواحد في جين واحد على نقطة النهاية السريرية (Clinical end point) لأمراض CVD يتوقع ان يكون بسيط نسبياً(Humphries *et al.*, 2004).

في دراسة مستقبلية Prospective تضمنت28000 شخصاً تبين أن (C-Reactive Protein–CRP) هو أفضل متنبئ بالخطورة للحالات الوعائية القلبية من البروتين الدهني قليل الكثافة (Low density Lipoprotein-LDL)للكولسترول (وهو بروتين يرتبط مع الدهنيات والكولسترول لتذوب في ماء

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

بلازما الدم وزيادته دليل على التعرض لأمراض القلب عكس البروتين الدهني عالي الكثافة(High density Lipoprotein- HDL). و CRP هو واحد من بروتينات الدور الحاد الذي يرتفع تركيزه خلال الالتهابات الجهازية. أذ ان الافراد الطبيعيين عادةً لديهم مستوى من CRP اقل من µg/ml 1 بينما المصابون بالالتهابات فيرتفع الى µg/ml 100 او اكثر. وبالرغم ان المستوى العالي ليس له اهمية في تفريق الامراض عن بعضها الا ان CRP برز الآن كواحد من عوامل التنبؤ القوية بخطورة CVD في مستوى من 1 الى µg/ml 5 (Yeh *et al.*, 2003).

وهناك دراسات اخرى اثبتت ان الشكل متعدد الاشكال الشائع من انزيم تضيق الأوعية(Angiotensin converting enzyme – ACE) يصلح كعامل للتنبؤ بأمراض القلب والأوعية وكذلك عامل طفرة (V Leiden) وطفرات التخثر (G20210A) (Stewart, 2006) .

9. العلامات الوراثية للنمط الأول من مرض السكر:

اثبتت الدراسات التي اجريت على أقارب الدرجة الأولى ان الأجسام المضادة الذاتية لخلايا جزيرات لانكرهانز (Islet Cell Auto antibodies) تصلح كعلامة للتنبؤ بالمرض وهي تتكون استجابة لواحد او اكثر من الانتيجينات الذاتية مثل GAD65 ، IA2 أو الانسولين. وتكون الاجسام المضادة الذاتية لهذه الانتيجينات يعتمد على النمط الوراثي للشخص (Pihoker *et al.*, 2005) .

2-11-2: الامراض المرتبطة بنظام (Human Leucocyte Antigens – HLA)

انتيجينات التوافق النسيجي (HLA) هي مجموعة جزيئات تميز احد الافراد عن الآخر على مستوى الخلية. وهي النواتج المباشرة لمجموعة صغيرة جدا من الجينات موجودة في كل خلية بشرية على الكروموسوم رقم 6، وهي بعد ان تنتج تنتقل وتستقر على سطح الخلية حيث تقوم بوظيفتها كجزء هام من نظام تحديد هوية الجسم، ونظام الهوية هذا هو احد اهم عناصر دفاع الجسم عن نفسه من قبل خلايا الدم البيضاء والاجسام المضادة.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

وتميز انتيجينات HLA خلايا الجسم وتمنع مهاجمتها من قبل الاجسام المضادة الذاتية. وقد تم تقبل انتيجينات HLA كعلامات وراثية لأكثر من 80 مرضاً ومازال الكثير منها يكتشف.

وهناك ثلاثة آراء لتفسير هذه الصلة بين انتيجينات HLA وهذه الأمراض:

1. نظرية المحاكاة الجزيئية: أي ان هناك تشابه كبير بين الميكروب الغازي وانتيجين بعينه من HLA فلا يتمكن الجسم من تمييزه كشيء غريب ولن يكون اجساماً مضادة له.
2. قد تعني الرابطة بين المرض و HLA مقاومة تأثيرات المرض وليس الاستهداف له فاذا فرضنا ان كل فرد يتعرض بنفس الدرجة للإصابة بمرض معين، وانه لا يصاب بهذا المرض الا من لا يحملون أنتيجيناً معيناً وبالتالي فإن معظم الناجين يحملون هذا الانتيجين.
3. وجود علاقة ترابط وراثي Linkage قوية بين الجين الذي ينتج الانتيجين والجين المسؤول عن المرض بسبب وقوعهما متجاورين على احد الكروموسومات أي ان وجود الانتيجين يشير فقط الى تواجد الجين الآخر. وذلك يبدو واضحاً في العائلات(Dausset, 1992).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المبحث الخامس

التنبؤ الوراثي بمرض السرطان (Genetic Prophecy for Cancer)

التنبؤ الوراثي بمرض سرطان الثدي كمثال:

2-12-1: وراثة السرطان:

ينشأ السرطان نتيجة حدوث تغيرات في المادة الوراثية للخلايا الجسمية الطبيعية فتتحول الى خلايا سرطانية ويصبح الانقسام الخلوي لها غير مسيطر عليه. لذلك فان الرأي الحالي هو ان السرطان مرض وراثي. ويضع العلماء أدلة عديدة تؤكد حقيقة هذا الرأي وهي:-

أولاً: ان معظم المسرطنات المعروفة هي مطفرات للمادة الوراثية (Mutagens).

ثانياً: ان علاج السرطان في الغالب يستهدف الـ DNA بصورة مباشرة.

ثالثاً: وجود تغيرات غير طبيعية في كروموسومات الخلايا السرطانية.

رابعاً: ان الاستعداد الوراثي للاصابة بالسرطان يمكن ان يرافقه خلل في اصلاح DNA، فضلاً عن ذلك وجود سرطانات متوارثة في عوائل معينة بنمط توارث مندلي (وحيد العامل) سائد او متنحي أو نمط توارث غير مندلي (متعدد العوامل).

ومن الأمثلة على السرطانات المتوارثة، سرطان الثدي ومرض سليلات القولون والمستقيم وسرطان ارومة الشبكية (جعفر، 1999).

ومن المستحيل تلخيص الأدبيات الواسعة عن وراثة السرطان، ولغرض التبسيط نقول ان هناك دليل قوي على ان بعض انواع السرطانات تشتمل على ابطال عمل واحد او اكثر من ازواج الأليلات للجينات الكابحة للأورام (Tumor suppressor genes)، وبناءً على هذا النموذج المقبول بصورة واسعة فان بعض السرطانات تنشأ بما يسمى بنظرية أو ميكانيكية الضربتين(Two hit mechanism) حيث تمر خلية واحدة بسلسلة تغيرات تقود الى تثبيط أليلي الجين الكابح للأورام وتصبح خلية متحولة (transformed). وكون هذا الورم مهم سريريا أو لا يعتمد على عوامل أخرى. ويفهم من هذا النموذج ان الفرد الذي يرث طفرة تثبط نسخة واحدة من الجين الكابت للأورام يكون تحت خطر الاصابة بالسرطان لأن هناك حاجة الى حدوث طفرة اضافية واحدة فقط في الأليل الطبيعي الآخر ليحدث تحول في الخلية(Al-Jamal, 2003).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

سرطان أرومة شبكية العين (Retinoblastoma) مثال معروف يوضح هذا النموذج والطفرة الموروثة تكون في جين يدعى RB1 يقع على كروموسوم 13. وفي الأشخاص الذين يرثون الخط الخلوي الطافر لجين RB1 (الحاملون لطفرة RB1) فان حوالي 90% منهم سيصابون بسرطان أرومة الشبكية.

ان الطفرة RB1 تعمل كصفة سائدة (يحدث الاستهداف للمرض عند وجود نسخة واحدة فقط من الجين المصاب) مع نفوذية عالية (حوالي 90% سيظهر فيهم المرض)، ومن المهم أيضا ان سرطان أرومة الشبكية في حالة الحاملين لطفرة RB1 يكون في كلا الجانبين وان الاصابة تكون مبكرة. وهناك تشابه مدهش بين هذه الحالة وبين ما يعرف عن حاملي طفرات معينة تسبب الاستهداف لسرطان الثدي (Schulman *et al.*, 1996).

2-12-2: **متلازمات السرطان الموروثة** (**Hereditary Cancer Syndromes**)

تقدر بحوالي 5% من سرطانات الثدي والمبيض والقولون، وان الاكتشافات المتسارعة للجينات المتعلقة بالسرطان في الخمسة عشر عاماً الماضية دفعت حقل قياس الخطورة الوراثية للاصابة بالسرطان الى الأمام ووفرت للمرضى وأطبائهم خيارات جديدة للفحص والتشخيص والوقاية. الجدول (5) يتضمن أهم هذه المتلازمات والجينات المرافقة لها والحالات التي تسببها. ومن حالات الاصابة التي توفرت عنها طرق للقياس متلازمة سرطان الثدي والمبيض الوراثية (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome-HBOC) التي تعود الى طفرات في جينات BRCA1 و BRCA2 وسرطان القولون الوراثي (Hereditary Colon Cancer – HCC) وخاصة الورم الغدي المسمى بداء السليلات الغدي العائلي (Familial Adenomatous Polyposis- FAP) وسرطان القولون-المستقيم غير السليلي الموروث (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer-HNPCC) وهذه المتلازمات مهمة بصورة خاصة لأنها تشمل السرطانات الشائعة القابلة للتحري والمسح إستناداً على عوامل الخطورة (Sifri *et al.*, 2004).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (5) متلازمات السرطان الموروثة

المتلازمة	الجينات	أنماط الاضطرابات أو الأورام السائدة
سرطان الثدي و المبيض المتوارثHBOC	BRCA1,BRCA2	سرطان الثدي، سرطان المبيض
معقد كارني	PRKARIA	اضطرابات صبغة الجلد، اورام الغدد الصماء، اورام غمد شوان
كاودن	PTEN	سرطانات المبيض، سرطانات الدرقية، سرطانات بطانة الرحم
داء السليلات الغدي العائلي FAP	APC	داء سليلات القولون-المستقيم الغدي، سرطانات المعدة والامعاء-سرطانات الدرقية الحليمية.
الورم الميلاني العائلي Familial Melanoma	CDKN2A,CDK4	الورم الميلاني الخبيث الجلدي، سرطانات البنكرياس.
السرطان الكلوي الحليمي المتوارث	MET	سرطان خلية الكلية الحليمي.
سرطان القولون-المستقيم اللاسليلي المورروث HNPCC	MSH2,MSH6, MLH1,PMS1, PMS2	السرطان الغدي للقولون المستقيم وبطانة الرحم.
سرطان المعدة المنتشر الموروث	CDH2	السرطان الغدي المنتشر لجدار المعدة.
داء القولون السليلي للصغار	MADH4	سليلات الصغار المتعددة في المسلك المعدي المعوي والاورام الخبيثة في هذا المسلك.
Li-Frameni brain	TP53	سرطانات الثدي، سرطانات الانسجة الرخوة، اورام قشرة الغدة الكظرية، سرطان ابيضاض الدم.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع جدول (5) متلازمات السرطان الموروثة

المتلازمة	الجينات	أنماط الاضطرابات أو الأورام السائدة
ورم الغدد الصماء المتعدد نمط1	MEN1	زيادة نشاط جنيبات الدرقية، اورام خلايا جزر لانكرهانز في البنكرياس، اورام الغدة النخامية الامامية.
ورم الغدد الصماء المتعدد نمط2	RET	سرطانات الدرقية المتوسطة، سرطان عتمة خلايا الكروماتين، أورام عصبية مخاطية.
سرطان الخلية القاعدية الشاماني	PTCH	سرطانات الخلية القاعدية.
الورم الليفي العصبي نمط1	NF1	السرطانات الليفية العصبية، أورام الخلايا النجمية، ورم الميلانين، اورام العضلات المخططة، أبيضاض الدم النقي المزمن.
الورم الليفي العصبي نمط2	NF2	ورم غمد شوان لجانبي الدهليز.
متلازمة Peutz-Jeghers	STK11	سرطانات المسلك المعدي المعوي، سرطان الثدي، سرطانات الخصى، اورام خبيثة نسائية.
ورم عتمة خلايا كروماتين عدسة العين	SDHB, SDHC, SDHD	سرطان عتمة خلايا الكروماتين، اورام الكبة (glomus)
سرطان اورومة الشبكية	RB	اورام الشبكية في الاطفال.
معقد التصلب الدرني (Tuberous sclerosis complex)	TSC1, TSC2	ورم النسيج الخلالي المتعدد، سرطان خلية الكلية، ورم الخلايا النجمية.
متلازمة Von Hippel-Lindau	VHL	سرطان خلية الكلية، ورم عتمة خلايا الكروماتين، ورم اورومة العرق الدموي للجهاز العصبي المركزي والشبكي.

مأخوذ من (Lerman *et al.*, 2004)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2-12-3: التحقق من الافراد المعرضين للإصابة اكثر من غيرهم:

ان اكثرية المرضى يصابون دون وجود عوامل خطورة عائلية او موروثة معروفة، ونسبة قليلة من المرضى بمتلازمات السرطان الوراثية عارفون باساسيات التاريخ الطبي الشخصي او العائلي.

ان المرضى الذين يظهرون أي من السمات المذكورة في جدول (6) يجب ان ينالوا اهتماماً خاصاً، وهناك معايير لـ HBOC ستذكر في فقرة قادمة.

ولسوء الحظ فان المعلومات الكافية عن التاريخ الطبي للعوائل تكون عادة غير كاملة، وكذلك شجرات نسب هذه العوائل، وعندما يتوفر هذا التاريخ العائلي فان التفاصيل التي يجب توفرها لقياس الخطورة مثل موقع المرض والعمر الذي شخصت فيه الاصابة تكون عادةً مفقودة وذلك يحدث في كل من العناية الطبية الأولية وكذلك الاختصاصية(Sifri *et al.*, 2004)..

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (6)

السمات العامة للعوائل التي
تحمل متلازمة سرطان موروثة

- اثنين او اكثر من افراد العائلة سبق ان شخصت اصابتهم بالسرطان.
- ان يكون السرطان قد شخص قبل الخمسين من العمر في احد افراد العائلة (early onset cancer).
- وجود نفس النوع من السرطان في عدة أفراد من العائلة.
- وجود اكثر من نوع من السرطان في شخص واحد.
- وجود نوع نادر من السرطان في واحد أو أكثر من أفراد العائلة.

(Harnett *et al*., 1999)

2-12-4: بناء شجرة النسب (Pedigree Construction)

عندما يشك باصابة شخص بمتلازمة سرطان وراثية يجب توفر تفاصيل تاريخ العائلة المرضي من مراجعة السجلات الطبية ان امكن ذلك، وهذا التاريخ يجب ان يشمل ثلاثة أجيال او اكثر، ويجب ان تشمل شجرة النسب الاقارب الذين اصيبوا واللذين لم يصابوا وكذلك الأصل العرقي للعائلة، وكذلك يذكر تاريخ إصابة القريب وعمره عند الوفاة وموقع الاصابة وكذلك يجب ذكر الآفات عالية الخطورة مثل فرط التنسج القنوي اللانمطي(Atypical ductal hyperplasia) وسرطان الفصيصات الموقعي(Labular carcinoma in situ) وسرطان القولون السليلي (Colon polyps).

وبالنسبة الى المتلازمات التي لها انتقال جسمي سائد مثل HBOC و HCC تكون شجرة النسب مفيدة جداً.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

واحيانا يكون التاريخ العائلي غير مفيد كما في حالات العائلة الصغيرة والتاريخ غير المؤكد وطفرات denovo او النفوذية غير الكاملة للجين وكذلك بعض حاملي الطفرات الذين لا يصابون بالمرض (Sifri *et al*., 2004).

2-12-5: عملية الاستشارة الوراثية

وضعت الجمعية الامريكية لعلم الأورام السريري (American Society of Clinical Oncology-ASCO) احد عشر بندا اساسياً لهذه الاستشارة تلتزم بها المختبرات التي تجري الفحوصات وكذلك طالبي الاستشارة وهي:.

1- وصف نوع الفحص والغرض منه:

يجب تحديد هل ان الطفرة من الممكن كشفها في جين معين قابل للتسرطن او ان نموذج الدم او الخلايا الاخرى يفحص لإيجاد طفرات خط خلوي موجودة في كل خلايا الجسم أو ان النموذج نسيج سرطاني يفحص للبحث عن طفرات.

2- الدقة التقنية للفحص:

دقة الفحوصات للتحري عن طفرات الاستهداف الوراثي للسرطان تعتمد على دقة الفحص الجزيئي المستعمل والذي يجرى بطرق كثيرة منها مثلاً الفحص الوراثي المستعمل في FAP والذي يشمل معرفة الترتيب الكامل للجينات (Full gene sequencing) وفحص فصل البروتين (Protein truncation) والربط بينهما حيث تتراوح دقة الفحص من 80% الى 95%. والتقنيات المستعملة في فحوصات BRCA1 و BRCA2 تشمل فرز الاكسونات (Exon scanning) ومعرفة الترتيب المباشر للجينات وفحص فصل البروتين وفحص قليلات النيوكليوتايد النوعي للأليل (Allele- specific oligonucleotide) وتتراوح الدقة من 36% في فحص تحديد الاكسونات الى اكثر من 99% بالنسبة لفحص قليلات النيوكليوتايد للأليل.

كما ان القيمة التنبؤية الموجبة للفحص التشخيصي لا تعتمد فقط على دقة عملية الفحص ونوعيتها وانما كذلك على احتمالية الطفرة قبل الفحص (Pretest

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

(mutation probability) المستندة الى التاريخ الطبي والاصل العرقي للفرد والعائلة.

3- مضامين النتيجة الموجبة والسالبة واحتمالية فشل الفحص:

يفحص اولا اذا كان ممكنا نموذج من الدم او النسيج المتسرطن لأحد أفراد العائلة المصابين وذلك للبحث عن الطفرات التي يعرف انها تترافق مع نمط السرطان الوراثي الذي يجري التحري عنه وذلك بالتعرف على الترتيب الكامل للجينات. فاذا وجدت هذه الطفرة المميزة فيكون أفراد العائلة الآخرون قد وفروا تحليلاً نوعياً للطفرة(mutation-specific analysis) و الذي يدعى كذلك تحليل الموقع المفرد(single site analysis). أي ان النتيجة الموجبة تدل على ان الشخص تحت خطر الاصابة بالمرض اما النتيجة السالبة (عدم وجود طفرة مميزة للسرطان في القريب المصاب) فتدل على ان احتمال اصابة هذا الشخص لا يختلف عن احتمال اصابة عامة المجتمع.

وهناك قلق من ناحية ان الذين تظهر لهم نتائج سالبة يتصورون انه سيكون احتمال اصابتهم مستقبلاً اقل من احتمال اصابة عامة السكان وهذا غير صحيح، كما ان كثير من الاشخاص ليس لديهم قريب مصاب ويوافق على اجراء الفحص، لذلك فان فحص قابلية الاصابة يكون احياناً فاشلاً. والنتيجة السالبة لن تقرر احتمالية عدم الاصابة لأنها قد تنشأ بسبب جين لا يمكن اكتشافه بفحص التعرف على ترتيب الجينات في الـ DNA ولم تعرف قابليته على التسرطن الوراثي، ولذلك فان النتيجة السالبة عند عدم وجود طفرة مميزة للسرطان في العائلة لن تكون مفيدة.

بعض المختبرات في الولايات المتحدة توفر اختبارات متعددة الموقع الجيني للأشخاص الذين هم من مجتمعات معينة معروفة بوجود الطفرات فيها بصورة خاصة كما في حالة النساء من طائفة اليهود الأشكناز اللواتي يكون احتمال حملهن طفرات في جين BRCA1 او جين BRCA2 مايقارب 2.3% لذلك فان من المهم عند فحصهن البدء بالتحري عن احتمال وجود الطفرات في ثلاثة من الطفرات المؤسسة المرافقة للسرطان(cancer-associated founder mutations) وهي

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

6174delT و 5385insC و187delAG وعند عدم وجود أي منها فيجب اجراء فحص للتعقب الشامل مثل كشف الترتيب التام لجينات BRCA1 و BRCA2 .

فحص ترتيب الجينات على الـ DNA يجب ان يوضح المتغاير الوراثي (Genetic variant) الذي ليس له اهمية اكيدة والناتج من طفرة ليست ذات معنى (missense mutation) اومن تبدل في زوج واحد من النيوكليوتايدات في الجين والذي لاتعرف تأثيراته على انتاج البروتين ولا أهميته السريرية والفحص في هذه الحالة يعتبر غير مفيد بالنسبة الى احتمال الاصابة.

وهذا التغاير الوراثي ذو الأهمية غير الأكيدة شائع نسبياً في فحوصات BRCA1 و BRCA2 ويوجد في حوالي 10% من النماذج.

4- خيارات تقدير الخطورة بدون فحص وراثي:

انماط التنبؤ بالخطورة يجب ان تـوفر معلومـات كافيـة لإحتياجـات الشخص، والانماط المناسبة لـ HBOC ستوصف لاحقاً.

5- احتمال انتقال الطفرة الى الأطفال:

عند فحص طفرات الخط الخلوي يجب ان يعرف المرضى ان الرجال والنساء الحاملين لطفرة لديهم فرصة لنقلها الى كل من أطفالهم تقدر بـ 50% كما ان فحص صغار الأطفال للتحري عن طفرات السرطان الموروثة يجرى عندما تكون استراتيجيات الوقاية ضرورية في هذا العمر المبكر كما في حالة FAP.

6- أجور الفحوص والاستشارة:

وهي تختلف باختلاف الفحوص والبلدان التي تجرى فيها.

7- المضامين النفسية لنتائج الفحص:

تؤثر العوامل النفسية على تصرفات الشخص قبل وبعد الفحص ومنها القلق والكآبة قبل التأقلم مع نتائج الاستشارة الوراثية ويكون الدعم المعنوي من قبل الأطباء والمجتمع مهماً في هذه الحالة.

8- مخاطر التأمين والتمييز عند طلب التوظيف:

وهي من المخاطر الناتجة عن الاستشارة الوراثية حيث لوحظ انها سبب مهم لعدم القيام بالفحص رغم الحاجة له.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

9- سرية النتائج:

يجب ان تبقى نتائج الفحوصات سرية وان تسن القوانين لعدم إباحتها باعتبارها شؤون خاصة وقد تستعمل للتمييز ضد أصحابها.

10- استراتيجيات الرقابة والوقاية بعد الفحص:

وهي أهم سبب تجرى من اجله هذه الفحوصات وتفاصيل خيارات الوقاية لـــ HBOC ستذكر لاحقاً.

11- أهمية اطلاع الأقارب الذين هم تحت خطر الاصابة على النتائج للاستفادة منها:

المسؤولية الطبية القانونية للأطباء بكشف النتائج الى افراد العائلة تبقى غير واضحة فمن قائل انها يجب ان لا تكشف الا بموافقة المريض الا في حالة الخطر الداهم. وبسبب النفوذية غير الكاملة وعدم معرفة الوقت الذي يستغرقه حدوث المرض فهناك من يقول ان المعلومات يجب ان تكشف للأقارب بعد اقناع المريض بأهمية ذلك لأجل وقايتهم(Sifri *et al.*, 2004).

2-13: تقسيم حالات الاصابة بسرطان الثدي:

في دراسات اجراها باحثون كثيرون تم تقسيم حالات الاصابة بسرطان الثدي الى ثلاثة مجاميع هي:-

1. مريضات مصابات بسرطان الثدي الشائع (Sporadic Breast Cancer) ونسبتهن 82% وهن اللواتي لا توجد اصابات مسبقة لهذا المرض في عوائلهن مطلقاً وخلال جيلين.
2. مريضات مصابات بسرطان الثدي العائلي (Familial Breast Cancer) وهن اللواتي تظهر حالة واحدة او اكثر من حالات الإصابة في درجة القرابة الأولى ونسبتهن 13% وقد تصل الى 25% . ويؤكد الباحثون ان سبب ظهور اصابات متكررة في عوائل هذه المجموعة اما نتيجة تأثير مجموعة من الجينات او نتيجة عوامل متعددة جينية وبيئية (Multifactorial) او ناتج عن الصدفة وان خطر الاصابة يزداد بمقدار 3 مرات للنساء اللواتي اخواتهن او امهاتهن مصابات.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

3. مريضات مصابات بسرطان الثدي المتوارث (Hereditary Breast Cancer-HBC):

الاصابة في عوائل هؤلاء المريضات تكون بنمط توارث مندلي وتوضح سجلات النسب طريقة الانتقال العمودي (Vertical transmission) وتقدر نسبتهن بـــ 5% (جعفر، 1999).

2-14: المتلازمات العائلية مع سرطان الثدي:

هناك الكثير من المتلازمــات تترافــق مــع ســرطان الثــدي وهــي كمــا فــي جدول(7)؛ حيث ان الاستعداد للاصابة بسرطاني الثدي والمبيض هو مظهر لهــذه المتلازمات القليلة الانتشار.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (7)

المتلازمات العائلية المرافقة لسرطان الثدي

المتلازمة	موقع الجين	أورام أخرى	خطورة سرطان الثدي خلال العمر	حالات سرطان الثدي
Li-Fraumeni	P53/17p13.1	الـــــــورم اللحمي Sarcoma، ابيضاض الـدم، ورم الـــدماغ، Adrenal carcinoma	%89	%1>
Ataxia telangiectasia	ATM/11923.1	الـــورم اللمفـــي Lymphoma	%11< للحاملين %50< لـ AT	%8
Cowden	غير معروف	الجلـــــد، ورم الانسجة الخلاليـــة Hamartomas G1 polyposis.	%50-30	؟
Peutz-Jeghers	غير معروف	المبيض	غير معروف	؟
سرطان الثدي المبكر	BRCA1/17921 BRCA2/13912	المبيض، القولون، البروستات. سـرطان الثـدي للذكور	فوق الـ%85 فوق الـ%85	%5-3 -1.6 %3.5

(Al-Jamal, 2003)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2-15-1: طفرات سرطان الثدي والمبيض:

أصبح من الثابت الآن أن متلازمة HBOC تسببها طفرات في جيني BRCA1 و BRCA2 وهما جينان كابحان للأورام ووظيفتهما الأساسية التعرف على الـ DNA المتضرر، وهاتان الطفرتان تورثان بنمط جسمي سائد ولهما نفوذية عالية وتسببان خطورة اصابة بسرطان الثدي تتراوح بين 50% إلى 85% و 15% إلى 40% للإصابة بسرطان المبيض، وكذلك خطورة إصابة بسرطان الثدي للذكور تتراوح بين 6% إلى 7.5%(Sifri *et al*., 2004).

ومن المعروف ان عائلات معينة لها تكرار عالي من الاصابة، وقد أمكن بواسطة الوسائل الاحصائية المتطورة قياس احتمالية اصابة الأفراد بسرطان الثدي باستعمال تفاصيل عن التاريخ العائلي للمرض وعن شجرة النسب بدون الحاجة الى معلومات أخرى.

وفي عام 1994م حدث ما يشبه الثورة في المعلومات عن وراثة سرطان الثدي، فالبحوث التي تستعمل العلامات المرتبطة بـ DNA في عينات الدم من عوائل كثيرة لها ترددات اصابة عالية قادت الى التعرف على وجود جين سرطان الثدي على الذراع الطويل لكروموسوم 17 وتبع ذلك عزل ومعرفة ترتيب الجين BRCA1 الذي فيه طفرات الخط الخلوي الذي يسبب الاستهداف لسرطان الثدي.

ودراسات اخرى متتابعة قادت الى التعرف على الجين الثاني وسمي BRCA2 ومن المعتقد الآن ان تغيرات في اربعة جينات على الاقل من الممكن ان ينتج منها الاستهداف.

هناك تقديرات تفيد بان 5% الى 10% من حالات سرطان الثدي تشتمل على استهداف وراثي، وفي ضوء استراتيجيات التعرف على جينات الاستعداد الوراثي للاصابة بالسرطان يصعب جدا معرفة جينات وطفرات الاستهداف لسرطان الثدي الذي يبدأ متأخراً أكثر من الذي يبدأ مبكراً وكذلك يصعب بالنسبة للجين قليل النفوذية من كثيرها.

كما ان هناك صعوبات في استعمال الاستنسال الموقعي (Positional cloning) او التقنيات الأخرى المتوفرة لإيجاد الجين المفترض في ثلث المجتمع

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

وأي الطفرات تسبب السرطان في مدى عمر 90 سنة مع 10% نفوذية قبل عمر الـ 65 سنة(Schulman *et al.*, 1996).

2-15-2: الطفرات في BRCA1 :

ان جين BRCA1 هو اكثر جين مدروس من جينات سرطان الثدي، ويتركب تقريباً من مئة كيلوزوج قاعدة من الـ DNA في 22 إكسون على الذراع الطويل لكروموسوم 17 ويعرف به اكثر من مئة من طفرات الخطوط الخلوية (germ line mutations) تترافق مع قطع في البروتين، ويقدر انها تحمل 85% من الخطورة لسرطان الثدي و 20-60% من خطورة سرطان المبيض وقد تترافق مع خطورة زائدة لكن غير معروفة جيداً لأورام خبيثة أخرى في الرجال.

وهذه الطفرات تحمل كذلك زيادة كبيرة في خطورة الإصابات المبكرة واصابة كلا الثديين.

وفي احدى الدراسات سجلت 15 طفرة في BRCA1 في ستة من النساء اللواتي لاتوجد صلة قرابة بينهن وهي تشكل 45% من كل طفرات BRCA1 المهمة.

وهذه الطفرات الخمسة عشر اكتشفت في حوالي 6% من نساء مصابات بسرطان الثدي ذو البداية في عمر مبكر.

وفي هذه الدراسة اجري تحري الطفرات المستهدفة بطريقة حساب قليلات النيوكليوتايد النوعي للأليل (Allele-specific oligonucleotide assay) وهذه استرتيجية تحري مناسبة لطفرات BRCA1 النوعية، وكذلك يجب اجراء تحري سريري بواسطة هذه الطريقة للطفرات المرغوبة الأخرى.

وهناك خيار قوي ولكن معقد هو معرفة الترتيب الكامل للشفرات في منطقة الجين. والمتوقع ان المسح الكامل سيعرفنا على عدة أنماط من تغايرات DNA بالاضافة الى ترتيب طبيعي وترتيب طافر.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

بعض هذه الطفرات معروف جدا مرافقتها لخطورة سرطان مرتفعة وأهمها طفرة 185delAG التي لها أهمية خاصة (Schulman *et al.*, 1996).

16-2: العلاقة بين عوامل الخطورة وتكوين سرطان الثدي

1- عامل العمر: ان العمر الأكثر استعداداً للاصابة هو ما بين 30-49 وما بين 50-59 سنة حيث تكون نسبة عدد المصابات في هاتين الفئتين 63% و 25% على التوالي مقارنة مع المريضات بعمر 20-29 سنة حيث النسبة 12%.

2- العمر عند بدء الإحاضة: ان 82% من المصابات اعمارهن اقل من 15 سنة عند بدء الإحاضة و 12% منهن في اعمار مساوية او اكثر من 15 سنة عند بدء الاحاضة.

3- هناك علاقة مشابهة لما سبق مع تقدم العمر عند حصول سن اليأس وتكوين المرض(45 سنة أو أكثر).

4- تزداد خطورة الاصابة مع زيادة العمر عند حصول الولادة الأولى للمرأة، وتقل فرصة الاصابة مع زيادة عدد الولادات لكل إمرأة، خاصة في النساء اللائي أنجبن 3 اطفال او اكثر وتكون نسبة الاصابة 34% وتكون 66% في من انجبن اقل من ثلاثة اطفال.

5- ان النسبة المئوية للنساء المصابات او اللائي يعانين من عدم انتظام الدورة الشهرية تكون منخفضة 29% بالمقارنة مع 71% من المصابات ذوات الدورات الشهرية المنتظمة.

6- استعمال مانع الحمل الفموي يلعب دور مهم في زيادة الخطورة حيث تبين ان 50% من المصابات استعملنه لأكثر من ثلاث سنوات.

7- ان اللائي ارضعن اطفالهن من الثدي لفترة تزيد عن السنتين هن اقل استعداداً للاصابة من اللائي ارضعنهم لفترة تقل عن السنتين ومن غير المرضعات (3%، 30%، 67%) على التوالي.

8- التاريخ العائلي للإصابات السرطانية له اهمية في تكوين سرطان الثدي خاصة في النساء اللائي لديهن اقارب من الدرجة الأولى مصابين بالسرطان (Waheda, 1998).

9- الجنس (Gender): تصاب النساء اكثر من الرجال 100-200 مرة.

10- العرق (Race): تصاب النساء البيض بنسبة اكثر قليلاً من النساء السود، لكن نسبة الوفيات في الأخيرات أكثر.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

11- التعرض للإشعاع (Radiation) :-

تزداد خطورة الاصابة عند التعرض للاشعاع وقد لوحظ ذلك عند الناجين من القصف بالقنابل الذرية. وكذلك من يتعرض لأشعة X بجرعات كبيرة.

12- ازالة المبايض (Oophorectomy):-

تقل خطورة الاصابة عند ازالة المبايض في عمر 40 سنة لأنها المصدر الأولي للهرمونات وان مستويات الأستراديول (Estradiol) ستنخفض.

13- الكحول: تناوله يزيد خطورة الاصابة.

14- التغذية والسمنة: تزداد خطورة الاصابة عند زيادة استهلاك الزيوت في الغذاء وازدياد الوزن خاصة في منطقة الخصر.

15- العلاج باستبدال الهرمون (Hormone replacement therapy-HRT)

ان اتباع هذه الطريقة لفترة طويلة يزيد خطورة الاصابة بسرطان الثدي.

16- هرمونات الغدد الصماء: وهي اهم عامل يحدد خطورة الاصابة بسرطان الثدي(Elqadi, 2003).

2-17-1: أنماط الخطورة لسرطان الثدي والمبيض الموروث

هناك عدة متلازمات موروثة تترافق مع سرطان الثدي والمبيض وان حوالي 80% الى90% من كل الحالات سببها طفرات في BRCA1 وBRCA2 ، وتشير احدث المعلومات ان هذه الاحصائيات ستكون اعلى عند معرفة دور الطفرات ذات النفوذية المنخفضة للجين في حالة سرطان الثدي. وتعد متلازمة HBOC هي الأكثر شيوعاً.

الجدول (8) يتضمن صفات التاريخ الطبي للشخص وعائلته التي توحي بوجود هذه المتلازمة. ان تحديد نمط الخطورة المرتفعة وتقييم تأثير بعض هذه المتغيرات الموجودة في الجدول (8) يعتمد على المعلومات المتوفرة من الدراسات الوبائية وعلى عوامل الخطورة ويحسب بوسائل احصائية متطورة.

وهناك نموذجان شائعان لقياس خطورة سرطان الثدي هما:- Gail Model و Claus Model.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (8)

خصائص التاريخ العائلي والشخصي التي توحي بوجود متلازمة سرطان الثدي والمبيض الموروث HBOC

التاريخ الشخصي * تشخيص سرطان الثدي قبل عمر أربعين سنة. * إصابة كلا الجانبين، وخاصة عندما تشخص الاصابة الأولى قبل الخمسين من العمر. * وجود تاريخ لسرطان الثدي والمبيض.
التاريخ العائلي * شخصت الاصابة بسرطان الثدي في اثنين او اكثر من افراد العائلة في عمر الخمسين او اقل. * وجود كل من سرطاني الثدي والمبيض في العائلة. * شخص سرطان الثدي في واحد او اكثر من افراد العائلة في عمر الخمسين او اقل(في اسلاف اليهود الاشكناز). * شخص سرطان المبيض في واحد او اكثر (من اسلاف اليهود الاشكناز). * وجود سرطان الثدي للذكور.

(Sifri *et al*., 2004)

2-17-2: نموذج Gail:- استنبط من المعلومات التي وفرها مشروع ايضاح وقياس سرطان الثدي (The Breast Cancer Detection Demonstration Project) الذي اشتمل على اكثر من 280،000 إمرأة قوقازية أجريت لهن عمليات تصوير منتظمة للثدي. وباستعمال هذا النموذج يستطيع الاطباء تقدير احتمال خطورة اصابة المرأة بسرطان الثدي خلال خمسة أعوام.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

عوامل الخطورة المهمة تشمل وجود عدد من العقد في الثدي والعثور على لانمطية (atypia) أو خلل التنسج (dysplasia)، العمر الصغير عند بدء الاحاضة، كبر العمر عند اول ولادة حية وعدد أقارب الدرجة الأولى المصابين.

من مساوئه أنه لا يصلح لغير القوقازيات واللواتي لم يقمن بتصوير منتظم للثدي، ولا يستعمل للنساء الأقل من 35 عاماً ولم يأخذ بالاعتبار أقارب الدرجة الثانية والثالثة والتاريخ العائلي لسرطان الثدي للذكور أو سرطان المبيض او السرطان الذي يصيب كلا الثديين كما في جدول (9).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (9)

محاسن ومساوئ نموذجي Claus و Gail لقياس خطورة سرطان الثدي

نموذج قياس الخطورة	العوامل المأخوذة بنظر الاعتبار	المحاسن	المساوئ
نموذج Gail	العمر. العمر عند اول ولادة حية. العمر عند بدء الاحاضة. عدد اقارب الدرجة الأولى المصابين بسرطان الثدي. عدد العقد في الثدي.	يدرس عوامل اخرى اضافة الى التاريخ العائلي. يهتم بالخطورة للفرد. يهتم بالخطورة فوق متوسط عمر معين.	لا يهتم بـ:- اقارب الدرجة الثانية، عمر الاقارب المصابين، التاريخ العائلي لسرطان المبيض، الأصل العرقي، المبالغة في خطورة من لديهن عقد لأورام حميدة في الثدي.
نموذج Claus	عدد اقارب الدرجة الأولى والثانية المصابين بسرطان الثدي. العمر عند التشخيص في الاقارب المصابين.	يأخذ بنظر الاعتبار اقارب الدرجة الاولى والثانية. الخطورة تستند على علاقة معينة بالقريب المصاب. يدرس الخطورة خلال العمر او الخطورة لأكثر من عشر سنوات كمتوسط.	الخطورة تعتمد على التاريخ العائلي فقط.

(Sifri *et al.*, 2004)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2-17-3: **نموذج Claus**

طور باستعمال معلومات من دراسة السرطان والهرمونات الستيرويدية ، يستند على المجتمع، وبمراكز متعددة، ودرست اكثر من 9000 إمرأة كحالات ضابطة. ووجد ان عوامل الخطورة التي تصلح ان تكون عوامل تنبؤ بسرطان الثدي تشمل العمر، عمر بدء الاصابة بسرطان الثدي في الاقارب من الدرجة الأولى والثانية، عدد الاقارب ونمط الاصابة للأقارب.

من المزايا التي تمنع استخدام نموذج كلاوس ان قابلية تطبيقه على النساء غير القوقازيات غير واضحة، وهو لم يأخذ بالاعتبار أقارب الدرجة الثالثة، تاريخ العائلة بالنسبة لإصابة كلا الثديين، سرطان المبيض، سرطان الثدي عند الذكور (جدول 9).

أجريت بعض الدراسات لإيجاد توافق بين نماذج Gail و Claus في حدود التنبؤ بخطورة سرطان الثدي وأحد هذه الدراسات (التي استبعد فيها الحاملون لطفرات BRCA1 و BRCA2) أظهرت ان مقاييس Gail للخطورة كانت أعلى قليلاً من تلك التي جمعت بواسطة نموذج Claus.

بصورة عامة فان هذه النماذج تعطي وسائل مفيدة للأطباء للمساعدة في ايجاد دليل لقياس الخطورة والاستشارة للمرضى.

وعندما يوحي التاريخ المرضي للعائلة بقوة بوجود طفرة وراثية يصبح من المناسب استعمال نماذج احتمالية الطفرة (Sifri *et al.*, 2004).

2-17-4: **نماذج احتمالية الطفرة (Mutation Probability Models)**

وهي تفيد الأطباء كدليل لقياس فرص ايجاد طفرات BRCA1 و BRCA2 في الفرد والعائلة. ولقد ذكر دليل ASCO لعام 1996 أن الفحص يجب ان يجرى للنساء اللواتي لديهن احتمال طفرة اكبر من 10% وحديثاً لم يشترط دليل ASCO نسبة مئوية معينة.

وهناك اربع نماذج شائعة من هذا النوع مستعملة الآن وهي:-

Couch, Shattuk-Eidens, Frank and BRCAPRO (جدول -10).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2-17-4-1: نموذج كوخ (Couch Model)

بني على معلومات أخذت من 169 عائلة 16% منهم لديهم طفرات BRCA1 ثم اتسع هذا النموذج ليشمل كل من BRCA1 و BRCA2. وفي شكله الأصلي والمتسع فهو يستعمل لتقدير احتمالية ايجاد طفرة وراثية في العائلة التي فيها اصابتين على الاقل بسرطان الثدي. وهو يصلح للتنبؤ بطفرات BRCA1 في عائلات لديها تاريخ للاصابة بسرطان المبيض، واليهود الأشكناز، والعوائل التي شخص فيها سرطان الثدي في عمر اقل من 55 سنة. ومن مساوئ هذا النموذج الحجم المحدود للنموذج وعدم شموله لسرطان المبيض والعلاقة بينهما (Sifri *et al.*, 2004).

2-17-4-2: نموذج (Shattuck-Eidens)

بني على معلومات عن 798امرأة ليس بينهن قرابة، منهن 13% نساء لديهن طفرات BRCA1.

وعوامل التنبؤ بحمل الطفرة هي العمر الاصغر عند التشخيص، اصابة الثديين عند التشخيص، سرطان المبيض، العلاقة مع سرطان الثدي أو المبيض أو كلاهما واليهود الأشكناز.

هذا النموذج يمكن استعماله للنساء اللواتي ليس لديهن تاريخ لسرطان الثدي او المبيض وكذلك اللواتي لديهن تاريخ لسرطان المبيض لوحده.

من مساوئ هذا النموذج لتحديد الخطورة انه يشتمل فقط على قريب واحد مصاب اضافة الى الشخص المعني، وكذلك لم تحسب خطورة طفرات BRCA2 ، كما ان هناك اختلاف في الخطورة من شخص الى آخر في العائلة وحتى في العوائل ذات التاريخ المتشابه.

2-17-4-3: نموذج Frank:

بني على أساس معلومات جمعت عن 238 إمرأة 39% منهن لديهن طفرات BRCA1 أو BRCA2 ولديهن تاريخ اصابة بسرطان المبيض، اصابة كلا الثديين والعمر الأقل من 40 سنة عند تشخيص سرطان الثدي، وهذه هي العوامل التي تفيد للتنبؤ بحالة حمل الطفرة، وهذا النموذج مفيد جدا عند استعماله لعوائل فيها

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

عدد متكرر من اللواتي شخصت فيهن الاصابة بسرطان الثدي أو المبيض في عمر اقل من 50 سنة. ومن المميزات الجيدة لهذا النموذج انه يأخذ بالاعتبار الطفرات في كل من BRCA1 و BRCA2 .

ومن مساوئه كما في نموذج آيدنز -شاتوك انه يوفر احتماليات الخطــورة للأفــراد ولــيس للعــائلات كمــا انــه يهمــل الأقــارب غيــر المصــابين (Sifri *et al*., 2004).

2-17-4-4: نموذج BRCAPRO

وهو يســتعمل تكــرارات طفــرات BRCA1 و BRCA2 ونفوذيــة السرطان في حاملي الطفرة، وضعية المرض وعمر الأقرباء من الدرجــة الأولــى والثانية للتنبؤ باحتمالية طفرة BRCA في العائلة.

من محاسنه هي احتسابه الخطــورة لطفــرات كــل مــن BRCA1 و BRCA2 وحقيقة انه يستخدم معلومات عن الاقارب المصابين وغير المصــابين. ومن مساوئه انه يكون غير واضح في حالة المجتمعات ذات الخطورة المنخفضــة. وحسابات الاحتمالية تختلف معتمدة على أي قريب مصاب تم إختيــاره. كمــا انــه يحتــــاج بـــــرامج حاســـــوب خاصــــــة لإجـــــراء الحســــــابات (Sifri *et al*., 2004).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (10)

نماذج الاحتمالية لتقدير طفرات BRCA (Sifri *et al.*, 2004)

المساوئ Disadvantage	عوامل تقدير الاحتمالية Predictors	الجين	نموذج الاحتمالية
استند على اقل حجم من العينات. غير مفيد للعوائل المصابة بسرطان المبيض في موقع معين sitespecific. يحتاج استنتاج اضافي extrapolation للنساء غير المصابات.	سرطان المبيض. الانتساب الى اليهود الاشكناز. تشخيص سرطان الثدي عند متوسط عمر اقل من 55 سنة.	BRCA1	Couch
لا يستعمل للنساء المشخص عندهن سرطان الثدي قبل عمر 30 سنة. يحتاج استنتاج إضافي للنساء غير المصابات.	التشخيص عند عمر مبكر اكثر. اصابة الجانبين بسرطان الثدي عند التشخيص. سرطان المبيض. قريب مصاب بسرطان الثدي او المبيض او كلاهما.	BRCA1	Shattuck-Eidens
لا يستعمل للنساء اللواتي شخصت اصابتهن بسرطان الثدي في عمر 50 أو أكثر. يحتاج استنتاج إضافي للنساء غير المصابات.	سرطان المبيض. اصابة كلا الثديين. تشخيص الاصابة بسرطان الثدي عند متوسط عمر اقل من 40 سنة.	BRCA1 & BRCA2	Frank
يحتاج برامج حاسوب. يستغرق وقت أكثر. تتباين الاحتمالية حسب القريب المختار للتحليل.	نفوذية السرطان في حاملي الطفرات. حالة السرطان. عمر القريب من الدرجة الاولى او الثانية المصاب.	BRCA1 & BRCA2	BRCAPRO

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

2-17-5: الطرق المعتمدة للتحري عن احتمال اصابة حاملي طفرات BRCA:

اعتمدت طرق رصد محسنة لتطوير الكشف المبكر عن سرطان الثدي والمبيض في النساء اللواتي يشك في حملهن لطفرات وراثية.

جدول (11) يتضمن اجمال لتوصيات المعاهد الوطنية للصحة (National Institutes of Health – NIH) في لائحتها التوافقية وكذلك توصيات اخرى لفحص النساء ذوات النتيجة الموجبة لفحص طفرات BRCA1 وBRCA2 . وهذه التوصيات جاءت من الأفكار الحاذقة والخبرة اكثر من التجارب المنظمة. لائحة (NIH) اوصت بفحص سريري كل 6-12 شهراً تبدأ بعمر 25 سنة وفحص ذاتي كل شهر بعد عمر 18 الى 21 سنة.

وكذلك اوصت اللائحة وغيرها بتصوير الثدي كل 6-12 شهراً تبدأ بعمر 25-35 سنة وبمساعدة الامواج فوق الصوتية. كما وجد ان تخطيط الثدي بالرنين المغناطيسي (Magnetic Resonance Imaging – MRI) دقيق جدا وذو قيمة تنبؤية عالية لكشف سرطان الثدي عند مقارنته مع التصوير ومع الامواج فوق الصوتية.

وفي دراسة لمراقبة الخطورة العالية عند النساء الاصغر سناً أي بمعدل 41 سنة لوحظ ان دقة MRI لمراقبة السرطان الغازي (Invasive Cancer) كانت 80% مقارنة مع 33% للتصوير و 18% للفحوصات السريرية للثدي. والنوعية (Specificity) كانت 90% مقارنة مع 95% للتصوير الشعاعي للثدي.

مع ذلك وجد باحثون آخرون معدل عالي للنتائج الموجبة الكاذبة لذلك يعتبر MRI مناسباً اكثر كمساعد للتحري بالتصوير الشعاعي. اضافة الى ذلك فان MRI لايمكن اجراؤه دائماً لكلفته العالية وتوفره في مناطق محددة فقط.

اما بالنسبة لاستعمال منظار القنوات (Ductscopy) وغسل اقنية الثدي (Ductal Lavage) للكشف المبكر عن سرطان الثدي فهو يستند على حقيقة ان 95% من سرطانات الثدي تصيب النظام القنوي ولذلك يجب فحصها بهذه الطريقة.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ان غسل الأقنية يعد أكثر ملائمة من التصوير وهو ناجح في 80% مـــن النساء. أما الأساليب المتبعة للبحث عن سرطان المبيض فهي لائحة NIH وغيرها ممن تعتمد على الفحص بالامواج فوق الصوتية عبـــر المهبـــل (Transvaginal ultrasound) وقياسات CA-125 في المصل كل 6-12 شهر تبدأ عند عمر 25-35 سنة بالرغم من قلة وضوح ما يؤيد ذلك. وكذلك الفحص الســـريري للحـــوض الذي يجرى كل ستة أشهر.

درس (Jacobs *et al*.1999) اكثر من 22000 إمرأة بعمر بعد ســـن اليأس وبمستويات مختلفة من الخطورة بواسطة قياس CA-125 ثم بالامواج فـــوق الصوتية لمستويات اكثر من 30µ/mL وبحث عن وجود كتلة اضافية فوجد ان لهذا النظام 99.9% نوعية ودقة لسرطان المبيض تبلغ 78% في ســـنة و 57.9% فـــي سنتين تاليتين(Sifri *et al*., 2004).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

جدول (11)

توصيات التحري عن احتمكال اصابة حاملي طفرات BRCA1 او BRCA2

فحص التحري	العمر الذي يبدأ فيه	متوسط الفترة
سرطان الثدي		
الفحص الذاتي للثدي.	18 الى 21 سنة	شهرياً
الفحص السريري للثدي.	25 الى 35 سنة	كل سنة الى 12 شهراً
تصوير الثدي.	25 الى 35 سنة	كل سنة الى 12 شهراً
الأمواج فوق الصوتية.	مساعد محتمل لنصوير الثدي	
التخطيط بالرنين المغناطيسي MRI.	مساعد محتمل لنصوير الثدي	
غسل أقنية الثدي ومنظار القنوات.	دوره غير واضح	
سرطان المبيض		
الفحص السريري للحوض.	غير مؤكد	ستة أشهر
الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل.	25 الى 35 سنة	6 الى 12 شهراً
CA-125	25 الى 35 سنة	6 الى 12 شهراً

(Sifri *et al.*, 2004)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

18-2: إستراتيجيات تقليل الخطورة:

هناك عدة استراتيجيات مقترحة لتقليل الاصابة بسرطان الثدي والمبيض اكثرها تكون ملائمة لسرطان الثدي وقبل تنفيذها يجب النظر الى كل حالة بصورة منفردة من ناحية عوامل الخطورة والفوائد من كل اسلوب. كما ان التغيرات في اسلوب الحياة مثل التغذية واداء التمارين مهمة. فحاملات طفرات BRCA ذوات المستوى العالي من النشاط خلال فترة المراهقة وغير البدينات عند بدء الإحاضة في عمر 21 سنة يصبن بسرطان الثدي في أعمار متأخرة اكثر من حاملات الطفرات الأخريات.

ان التوصيات مثل زيادة النشاط ومراقبة الوزن بصورة عامة تشجع عدم الاهتمام بحالات حمل الطفرة وذلك مما يجب ايضاح حقيقة فوائده للمرضى، كما ان الموضوع بحاجة الى دراسات طويلة الأمد.

استعمال حبوب منع الحمل يعتبر عامل متناقض الأهمية كإسلوب لتقليل احتمالات الاصابة عند حاملات الطفرات وذوات الخطورة العالية، فاحدى الدراسات اظهرت أنها تزيد خطورة سرطان الثدي عند موجبات الطفرة BRCA1، وفي دراسة اخرى ظهر ان استعمال حبوب منع الحمل لفترات طويلة عند موجبات الطفرة BRCA1 و BRCA2 لم يقلل احتمالات خطورة الاصابة بسرطان المبيض.

استنادا الى هذه المعلومات لا يعتمد على حبوب منع الحمل بصورة روتينية للوقاية من سرطاني الثدي والمبيض عند حاملات طفرات BRCA.

هناك معلومات تؤكد ان كل 12 شهراً من الرضاعة عن طريق الثدي تقلل نسبة الخطورة لسرطان الثدي 4.3% . ووجد (Jernstorm *et al.*, 2004) ان النساء من حاملات طفرات BRCA1 ممن يرضعن اطفالهن لمدة عام واحد تقل عندهن خطورة الاصابة بسرطان الثدي.

وكذلك تزداد المعلومات التي تتعلق بالوقاية الكيمياوية بواسطة العقارين Tamoxifen و Raloxifene فقد ثبت انها قللت خطورة سرطان الثدي الغازي (Invasive breast cancer) بنسبة 49% ولكنها زادت خطورة حالات التخثر

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

(Thrombotic events) وكان ذلك في تجارب الوقاية من سرطان الثدي للوقاية الأولية، وكانت النساء في هذه التجارب لسن حاملات للطفرة لكنهن تحت خطورة متزايدة حسب نتائج نموذج Gail. وكذلك ظهر Tamoxifen وكأنه يقلل حدوث سرطان الثدي في حاملات طفرات BRCA2 .

اما بالنسبة لعقار Raloxifene فقد اثبتت التجارب المتكررة انه يقلل خطورة الاصابة بسرطانات بعد سن اليأس موجبة مستقبل الاستروجين (Estrogen receptor postmenopausal cancers).

القليل من المعلومات متوفر بالنسبة الى دور هذه الأدوية في حاملات الطفرة، لكن بالاعتماد على المعلومات المتوفرة في النساء عاليات الخطورة يظهر ان لها فعالية جيدة.

بصورة عامة فان مؤثرات مستقبل الأستروجين النوعية (Estrogen-receptor modulators) مفيدة في الوقاية من الأورام موجبة مستقبل الأستروجين، وقبل ان تبدأ النساء بهذه العلاجات يجب مناقشة مخاطرها وفوائدها.

الاستئصال الاتقائي للثدي او المبيض قد يقي حاملات الطفرة من السرطانات لكن قد تكون له تأثيرات ضارة أخرى عند سن اليأس، كما انه يكون غير مقبول لأسباب نفسية عند بعضهن.

أجريت دراسة استعادية Retrospectiveعلى 639 إمرأة ممن لهن تاريخ مرضي قوي بسرطان الثدي واجرين استئصال الثدي اتضح منها انها قللت الخطورة بما لا يقل عن 90% (Sifri *et al*., 2004).

أظهر (Rebbeck *et al*., 2002) نتائج مشابهة في دراستهم المستقبلية Prospective على 400 امرأة من حاملات الطفرة، ودراسة أخرى اظهرت ان الاستئصال ألاتقائي للثدي زاد العمر المتوقع بحوالي 3 الى 5 سنوات اعتماداً على عمر المرأة وعلى اساس كون الطفرة BRCA1 او BRCA2 ولوحظ ان التأثير المهم كان في المجموعة ذات الخطورة العالية والنساء الأصغر سناً.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ودراستان مستقبليتان أظهرتا نقصان مهم في كل من سرطان الثدي والمبيض في حاملات طفرة BRCA1 او BRCA2 اللواتي اجرين عمليات استئصال اتقائي للمبيض.

وفي دراسة أخرى زاد الاستئصال ألاتقائي العمر المتوقع بين 0.3 الى 1.7 سنة للوقاية من سرطاني الثدي والمبيض.

بالرغم من حقيقة فوائد الجراحة الاتقائية لكن نوعية فترة الحياة بعدها والتأثيرات النفسية والصحية لهذه العمليات الجراحية لا زالت غير مدروسة بصورة جيدة (Sifri *et al.*, 2004).

2-19: الاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية

Genetic Disorders in Arab Populations

منذ خمسينات القرن الماضي حدث بعض التقدم في الجوانب المتعلقة بالصحة في الاقطار العربية مثل وفيات الاطفال ومتوسط العمر والعناية بالصحة، وقل انتشار الامراض الانتقالية وامراض سوء التغذية بسبب التقدم في التمنيع والتحسن الكلي في الصحة.

واعطى الباحثون العرب اهتماما اكبر لنشر نتائج بحوثهم وخاصة السريرية والجزيئية لكثير من الامراض الوراثية.

وظهر من هذه النتائج ان الامراض الوراثية المهمة او العيوب الولادية تصيب تقريبا 3% من كل المواليد، وتقدر بأكثر من 30% من الاطفال الذين يدخلون المستشفيات وتسبب حوالي 50% من وفيات الاطفال، وتشكل الامراض الموروثة بصورة متنحية نسبة تقدر بأقل من 25% من الامراض احادية الجين وأقل من 5% من الامراض الخلقية والوراثية.

من جانب آخر فان الاضطرابات الخلقية والوراثية مسؤولة عن نسبة مهمة من الوفيات في فترة حول الولادة (Perinatal) ووفيات المواليد الجدد في الاقطار العربية.

في السنوات القليلة الماضية اجريت عدة محاولات لدراسة الأوجه المختلفة للامراض الوراثية في المجتمعات العربية ومنها استعمال المعلومات التي

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تعتمد على الوراثة المندلية في الانسان (OMIM) Online Mendelian Inheritance in Man حيث تبين وجود 752 صفة وراثية غير طبيعية منها حوالي 55 صفة ينفرد بها المجتمع في العراق.

وكثير من هذه الاضطرابات محددة بقطر او منطقة واكثرها موجودة في بلدان المغرب وكذلك لبنان والسعودية والقليل الباقي في مجتمعات عربية أخرى (شكل 2). وعند اجراء تحليل مقارن لمعرفة اسباب هذا التوزيع الجغرافي الخاص لهذه الامراض وباستعمال مؤشرات مختلفة لكل قطر مثل حجم المجتمع ومتوسط العمر ومعدل الولادات والوفيات ومعدل وفيات الرضع ومعدل عمر الأمهات عند الولادة والمعدل الكلي للخصوبة، لم يظهر أي ارتباط واضح لهذه المؤشرات كنتيجة لهذا التحليل.

ان حوالي 35% من الامراض الوراثية في الوطن العربي ليس لها اسباب جزيئية مدروسة وكذلك فان توزيع الجينات المسببة للامراض على الكروموسومات لم يظهر أي دلالة معينة ، وعند مقارنة المعلومات المتوفرة عن المواقع الجينية المعروفة للامراض الوراثية في الوطن العربي مع المواقع الجينية في الخارطة الوراثية للانسان (OMIM) لم يعكس ذلك أي نمط غير طبيعي (شكل 3 أ وب).

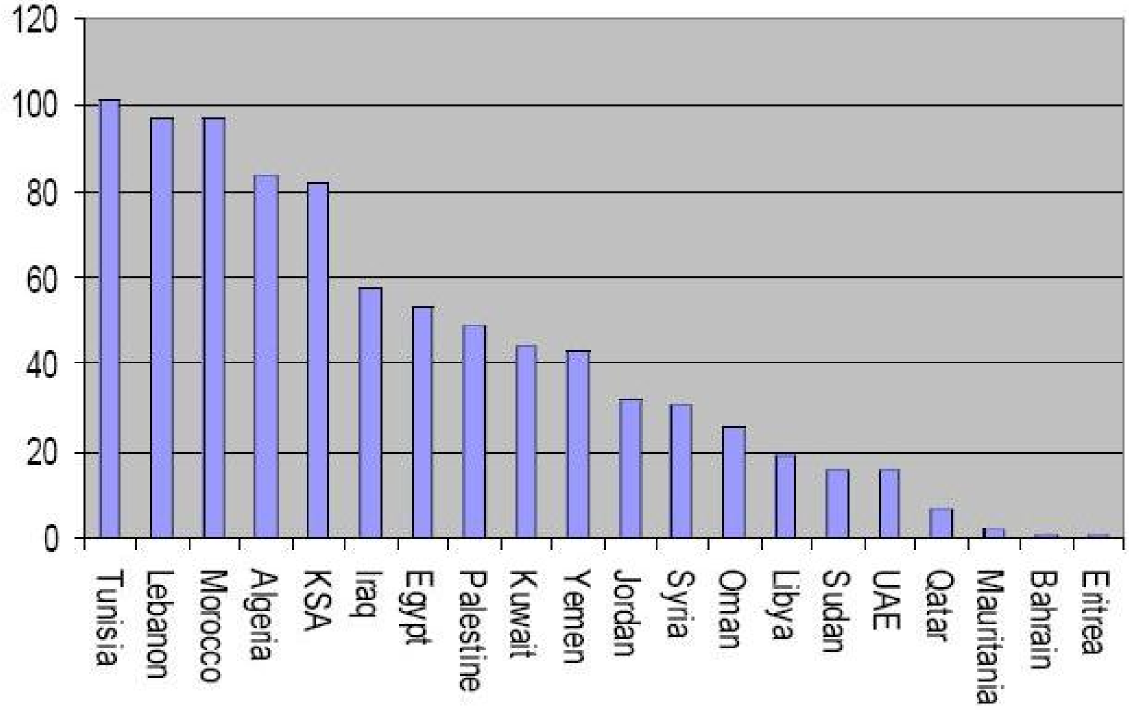
اظهر التحليل المفصل للاساس الجزيئي للامراض الوراثية المعروفة ان اكثرها ناتجة من تبدلات في جين مفرد (Single gene Altrations) في حين ان الامراض المعقدة تقدر بحوالي 1% فقط (شكل 4). ويلاحظ من المعلومات المتوفرة كثرة الامراض الموروثة بصورة متنحية وذلك بسبب القرابة في الاصل والتزاوج بين المجتمعات العربية وشيوع التزاوج بين الاقارب داخل العائلات الذي يقدر بحوالي 50% مقارنة بـ 15% في بقية انحاء العالم (شكل5).

كما ان تعرض المجتمعات العربية لنفس العوامل البيئية ساعد على الانتخاب الطبيعي لهذه الامراض مثل الملاريا في حالة امراض الهيموغلوبين او تأثير عادات التغذية في حالة مرض (Glucose-6-phosphate dehydrogenase) (G-6-P-D) وتعد امراض الهيموغلوبين،وفقر الدم الخلية المنجلية ومرض نقص انزيم (G-6-PD) هي الاكثر انتشارا في العراق والمجتمعات العربية الأخرى أضافة الى مرض النزف الوراثي ومتلازمةداون (الثالسيميا) (Tadmouri, 2006).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

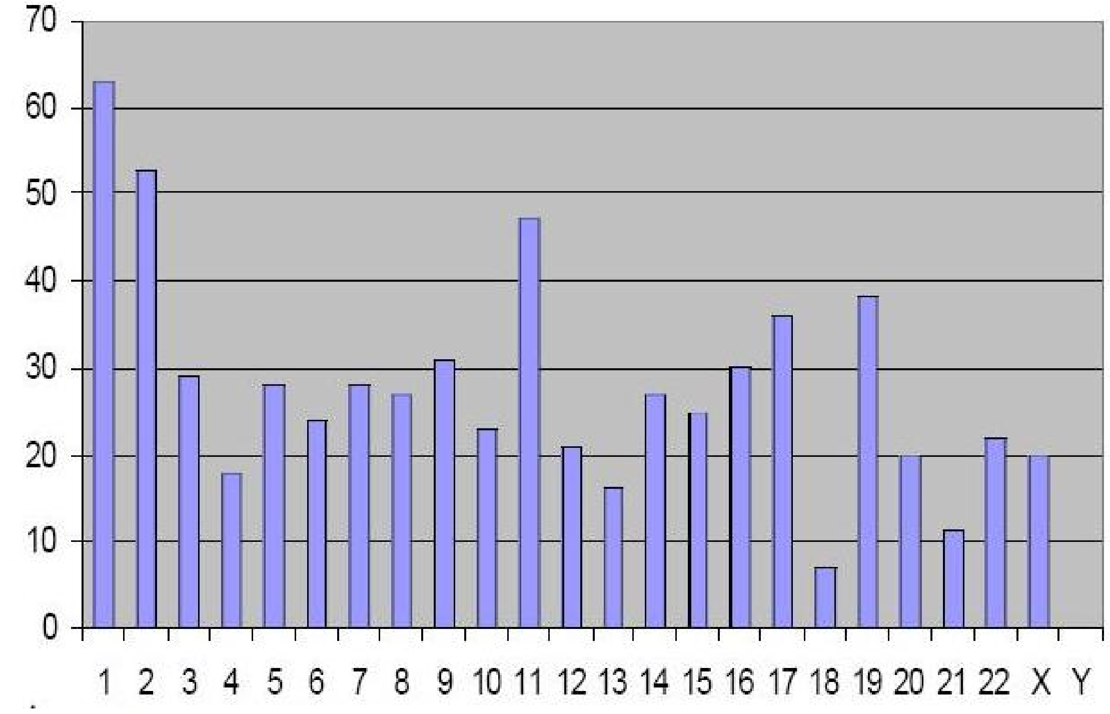
شكل (2)

الاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية



شكل (3 أ)

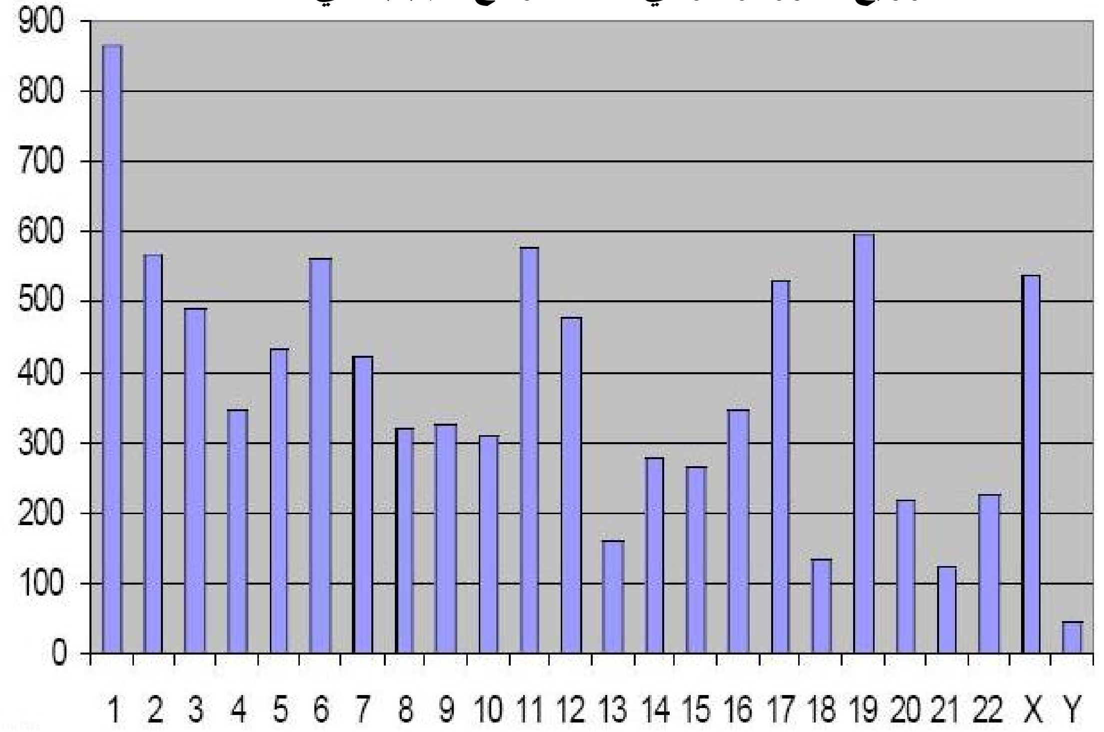
التوزيعات الكروموسومية للاضطرابات الجينية في المجتمعات العربية



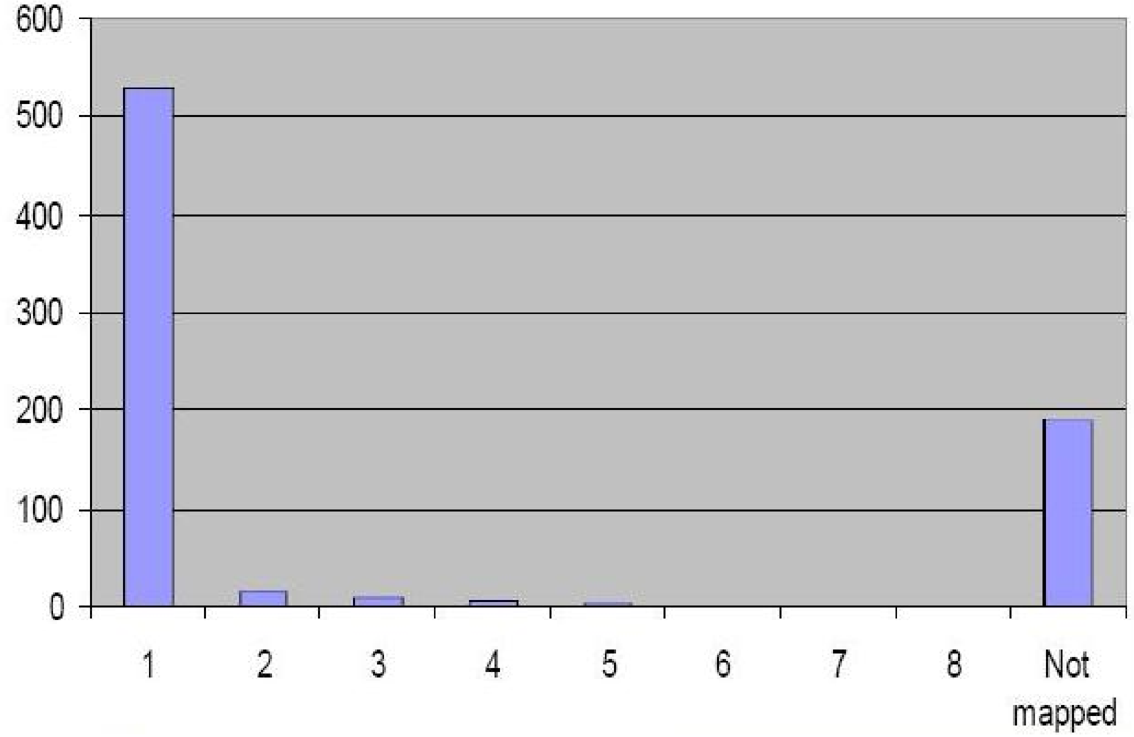
PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

شكل (3 ب)

التوزيع الكروموسومي لكل المواقع الجينية في OMIM



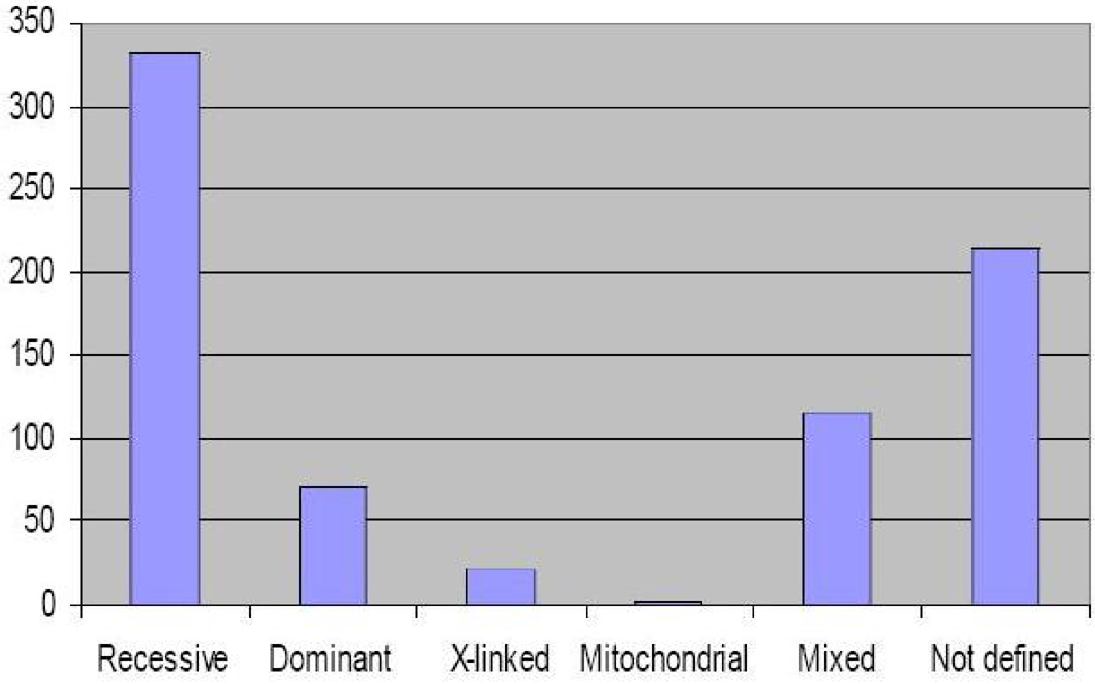
شكل (4)توزيع الاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية حسب عدد المواقع الجينية المسببة



PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

شكل (5)

نمط التوارث للاضطرابات الوراثية في المجتمعات العربية



المصدر : لجميع الاشكال اعلاه (Tadmouri, 2006)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

الفصل الثالث

الاستنتاجات والتوصيات

3-1: الاستنتاجات

اتضح من خلال هذا البحث ومن دراسة بعض موضوعات الوراثة الطبية الحديثة بشأن دور عوامل الوراثة في الإصابة بالأمراض وما وراء ذلك من نظريات البحث في الوراثة الطبية وأهدافه ان النظرة القديمة التي تقول ان عوامل البيئة وحدها هي ما يمكن دراسته تفصيليا والتحكم فيه وان العوامل الوراثية هي من أوجه الحتم التي لا يمكن تعديلها او توقيها الا قليلا، هذه النظرة قد تغيرت أخيرا واصبح من الواضح ان المرض هو نتاج تفاعل بين البيئة والوراثة.

كما ان تأثير الوراثة ليس حتماً مفروضاً. ومن الممكن عند اكتشافها في الوقت المناسب ان نعمل على توقي أو تخفيف أو علاج تأثيرها.

ويصدق ذلك كثيراً على الأمراض الوراثية المعروفة وعلى الأمراض المزمنة التي يزداد انتشارها مع تقدم الطب الذي قضى على الأمراض الوبائية الحادة وزاد من متوسط العمر فزاد خطر تعرض الانسان للأمراض المزمنة مثل أمراض القلب والسكري والسرطان. وهنا يساعدنا تحليل العناصر الوراثية للأمراض، واكتشاف وجود علامات وراثية في بعض الأفراد على التنبؤ بأنهم يتعرضون أكثر من غيرهم للإصابة بأمراض معينة. ويمكنهم الوقاية منها بالاقلال من التعرض للعوامل البيئية المسببة لها، كما ان انذارهم بخطر التعرض للاصابة يفيدهم في تشخيص المرض مبكراً بحيث يسهل علاجه قبل ان يستفحل امره.

كما ان هذا التوجه يساعد على ظهور اجيال جديدة من البشر اكثر صحة لأن منع وقوع المرض هو ابسط وأرخص وأكثر فائدة من مقاومته بعد حدوثه.

وبدلاً من ان نسأل (ماهو سبب هذا المرض أو ذاك وكيف نعالجه؟) يصبح السؤال (ماهي الاسباب التي ادت الى اصابة هذا الشخص بهذا المرض او ذاك. او انه مستهدف له، وكيف يمكن معالجة هذا الشخص او مساعدته في اتباع اسلوب حياة يجنبه المرض؟).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

3-2: **التوصيـــات**:

أهم ما يمكن أن يوصى به هو:-

1. ان يتم تشجيع بحوث الوراثة الطبية في العراق كما في العالم المتقدم من أجل معرفة مسببات هذه الأمراض ومدى علاقتها بالتركيبة الوراثية للمجتمع العراقي.
2. التوسع في استخدام التقنيات الجزيئية في دراسة الأمراض الوراثية بأنواعها على مستوى الجينات ونواتجها وذلك من أجل الحد منها.
3. نشر دراسات احصائية وتعريفية عن الأمراض الوراثية في العراق وتجميـع وترتيب المعلومات عن مدى انتشارها لتكون عوناً للباحثين والمطالبة بإقامة برامج فرز وتحري وراثي في العراق وللمراحل العمرية المختلفة.
4. زيادة وعي المجتمع بهذه الأمراض وكيفية حصولها لأجل الحد منهـا عـن طريق تجنب بعض الممارسات مثل التزاوج الداخلي في العوائل المستهدفة أو عدم الإهتمام بالعناية الصحية الأولية ورعاية الحوامل أو عدم إجراء بعض الفحوصات المتوفرة قبل الزواج وأثناء الحمل.
5. إعادة العمل بالدفتر الصحي لكل شخص عند مراجعته للمستشفى لأنه أفضل طريقة لتجميع المعلومات عن التاريخ المرضي للشخص.
6. العمل بنظام طبيب العائلة كما في دول العالم المتقدم لأنه يـوفر المعلومـات عن التاريخ المرضي للعائلة.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

المصــادر العربية:

1- جاردنر، أ.ج وسنستاد د.ب.(1999) مبادئ علم الوراثة، الطبعة الثانية ترجمة د.احمد شوقي وجماعته، الدار العربية للنشر والتوزيع.

2- جعفر، سعاد غازي (1999) دراسة وراثية خلوية لسرطان الثدي في العراق، رسالة ماجستير، كلية العلوم جامعة بغداد.

3- الدواي، عبد الرزاق (1997) عن ملامح الفكر الفلسفي مطالع القرن 21.

4- حتى، يوسف والخطيب احمد شفيق (1989) قاموس حتي الطبي الجديد الطبعة الأولى، مكتبة لبنان – بيروت.

5- هارسناي،زولت وهتون، ريتشارد، (1988) التنبؤ الوراثي، ترجمة د.مصطفى ابراهيم فهمي، المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب – الكويت، سلسلة عالم المعرفة.

6- العذاري، عدنان حسن (1987) اساسيات في الوراثة. الطبعة الثانية دار الكتب للطباعة والنشر، جامعة الموصل.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

References

1- Al-Jamal A.A. (2003) Genetic, Immunohistochimical and Physiological Studies on Patients With Breast Cancer. Ph.D. College of Science. University of Baghdad.

2- Baalbaki, M. (1977). AL-Mawrid; A Modern English-Arabic dictionary, 8rd edition. Dar El-Malayen.

3- Boxer, M. (2000) Molecular techniques: divide or share. Journal of Clinical Pathology. Vol 53:12-21.

4- Burke W. (2002) Genetic Testing. The new England Journal of Medicine. Vol 347:1867-1875.

5- Ciarleglio L. J., Bennett R.L, Williamson J., Mandell J.B. and Marks J.H. (2003) Genetic counseling throughout the life cycle.

6- Collins F.S. (1993) Genetic testing and Genetic screening. National Reference Center for Biothics. Georgetown University.

7- Dausset. J. Correlation between Histocompability Antigens and Susceptibility to Illness. Progress in Clinical Immunology. 1:183 (1992).

8- Elqadi T.A. (2003). Cytogenetic and Biochemical Study on women with Breast Cancer and the Effect of Estrogen and Chemotherapy in Mice. Ph.D. College of Science. University of Baghdad.

9- Harnett P., Cartmill J., clare P. (1999) Oncology a case-based manual. First edition. Oxford University Press Inc., New York.

10- Humphries S.E., Ridker P.M., Talmud P.J. (2004) Genetic Testing for Cardiovascular Diseases Susceptibility: A useful Clinical Management Tool or Possible Misinformation.

11- Lemmens, T.& Austin, N. (2000). Protecting privacy in the Age of Genetic Information. Canadian Biotechnology Advistry Committee.

12- Lerman C., Shields A.E. (2004). Genetic Testing for cancer Susceptibility: The promise and the pitfalls. Nature Publishing group.

13- Nairne P. Sir. (1993) Genetic screening ethical issues. 3rd edition. Nuffield Foundation.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

14- Pihoker C., Gilliam L.K., Hampe C.S. and Lernmark A. (2005) Autoantibodies in Diabetes. The American Diabetes Association Inc.

15- Stewart A. (2006) Newsletter of the public Health Genetics.

16- Riman D.L. and Hirschhorn K. (2004). A History of Medical Genetic in Pediatrics. International Pediatric Research Foundation.

17- Schulman J.D. and Stern H.J. (1996). Genetic Predisposition Testing For Breast Cancer. The Cancer Journal From Scientific American.

18- Sifri R., Gangadharappa S. and Acheson L.S. (2004). Identify and Testing for Hereditary Susceptibility to Common Cancers. American Cancer Society.

19- Tadmouri, Ghazi Omar (2006). Genetic disorders In Arab Populations. Center for Arab Genomic Studies. U.A.E .

20- Takhar, A.S., Palaniappan P., Dhingsa R. and Lobo D. (2004) Recent development in diagnosis of pancreatic cancer. University Hospital, Queen's Medical Center Nottingham.

21- Waheda N.E. (1998). A study of Certain Immunological Parameters in Women Afflicted with Breast Cancer in Iraq. Ph. D. College of Science. University of Baghdad.

22- Yeh E. T.H., and Willerson (2003). Coming of Age of C-Reactive Protein. American Heart Association, Inc.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ملحق جدول رقم (1)

أمثلة من الفحوص الوراثية ، مترجم عن (Burke, 2002)

الحالة والفحوص المتوفرة لها	ملاحظات
ورم الغدد الصماء المتعدد نمط2. الفحوص الجزيئية:- الكشف المستند على DNA لطفرات جين RET الشائعة. معرفة التتابع بتحليل DNA لمناطق معينة من الجين لكشف التتابع المتغير.	حالة سائدة جسمية تسبب خطورة عالية خلال العمر للإصابة بسرطان الدرقية المتوسط MTC. المرض له 3 أنماط ثانوية.
مرض ضمور العضلات Duchenne's muscular dystrophy الفحوص الجزيئية: كشف مستند على DNA لحالات الحذف أو الانقلابات التركيبية في المناطق المشفرة للجين. الفحوص البايوكيميائية: قياس بروتين الدستروفين في النسيج العضلي وزنيا أو بواسطة التقنيات المناعية النسيجية الكيميائية (غياب او شبه غياب الدستروفين)	حالة متنحية مرتبطة بكروموسوم X تسبب ضعف عضلي هيكلي شديد واعتلال قلبي عضلي. الأطفال المصابين يصبحون مقعدين في عمر 12 سنة. والوفاة تحصل عادة بسبب الاعتلال القلبي العضلي او فشل جهاز التنفس.
فقر دم الخلية المنجلية الفحص الجزيئي: كشف مستند على DNA لطفرة HbS فحص الدم: بواسطة الترحيل الكهربائي للهيموغلوبين لكشف HbS	حالة متنحية جسمية تسبب تضيق الأوعية ونوبات الم ومضاعفات مخية وعائية او توقف الكلية والطحال. وهو ينتج من النمط الوراثي Hbs/HbS . واضطرابات الخلية المنجلية القريبة منه سببها Hbs بالارتباط مع أنواع -β globin اخرى مثل HbC.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع ملحق جدول رقم (1)

الحالة والفحوص المتوفرة لها	ملاحظات
التليف الحويصلي الفحوص الجزيئية: الكشف المستند على DNA لطفرات CFTR الشائعة وهي 25 طفرة يستطيع كشف 85% من الحاملين في المجتمع. الفحص البايوكيميائي: الكشف عن تركيز ملح الكلوريد المرتفع في العرق.	حالة متنحية جسمية تسبب مرض رئوي شديد، اكثرية المرضى يصابون بانعدام كفاءة البنكرياس. المضاعفات الاخرى تشمل التهاب الجنب المزمن وانسداد معوي واتعدام خصوبة الذكر.
متلازمة داون فحص كروموسومي: صبغ الكروموسومات بتقنية التحزيم لكشف النسخة الاضافية من كروموسوم 21.	حالة كروموسومية تسبب تخلف عقلي ومظاهر وجه خاصة ولها مضاعفات تشمل امراض القلب الولادية وابيضاض الدم الطفولي.
متلازمة حذف 22q11 فحص كروموسومي: التهجين الفلورسيني الموقعي لكشف حالات الحذف الصغيرة في كروموسوم 22.	حذف كروموسومي ضئيل يسبب صعوبات في التعلم ومرض قلبي ولادي وحنك غير طبيعي ومظاهر وجه خاصة.
فرط الحديد الفحوص الجزيئية: كشف مستند على DNA لطفرات H63D و C282y في جين HFE. فحص بايوكيميائي: قياس التشبع بناقل الحديد Transferrin.	حالة تتصف بتراكم زائد للحديد ينتج منها ترسب الحديد في انسجة الجسم لها مضاعفات تشمل تشمع الكبد وسرطان الكبد الابتدائي واعتلال قلبي والسكر والم المفاصل والعنه.
الانسداد الخثاري الوريدي Venous Thromboembolism فحص جزيئي لعامل V Leiden:- كشف مستند على DNA لطفرات عامل V Leiden كشف بايوكيميائي لعامل V Leiden قياس C. Reactive Protien (CRP)	عامل الخطورة الوراثي الأكثر شيوعاً هو عامل V Leiden الذي توجد طفرة في الجين المشفر له. مساهمات الوراثة الأخرى تشمل الخثرين الابتدائي المتغاير Prothrombin variant 20z10A ونقص مضاد التخثر III ، نقص بروتين S وبروتين C

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع ملحق جدول رقم (1)

الحالة والفحوص المتوفرة لها	**ملاحظات**
سرطان الثدي والمبيض الفحوص الجزيئية: كشف مستند على DNA لطفرات BRCA1 و BRCA2 . فحص التتابع Sequencing:- تحليل تتابع النيوكليوتايدات في المناطق التي تشفر لتغايرات في جينات طفرات BRCA.	الطفرات في BRCA1 و BRCA2 تترافق مع زيادة خطورة سرطان الثدي والمبيض.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ملحق جدول رقم (2)

أمثلة من الفحوص الوراثية الجزيئية، مترجم عن (Burke, 2002)

الحالات	الجينات	الغرض من الفحص
حالات الجهاز العصبي:-		
*الاختلاج الشوكي المخيخي (Spinocereballar ataxias)	SCA1, SCA2 SCA3, SCA6, SCA7, SCA10, DRPLA.	تشخيصي، تنبؤي
*مرض الزهايمر العائلي المبكر.	PSEN1, PSEN2	تشخيصي، تنبؤي
*مرض كانافان Canavan.	ASPA	تشخيصي،قبل الولادة
*فقدان السمع الولادي الموروث غير المتلازم (بدون مضاعفات اخرى).	GJB2	تشخيصي،قبل الولادة
*متلازمة كروموسوم X الهش.	FMR1	تشخيصي،قبل الولادة
*مرض Huntington.	HD	تشخيصي،تنبؤي ،قبل الولادة
حالات الأنسجة الرابطة:-		
* النمط الوعائي من متلازمة الرز -دانلوس Ehlers-Danlos.	COL3A1	تشخيصي،قبل الولادة
* متلازمة مارفان.	FBN1	تشخيصي،قبل الولادة
*انماط عدم اكتمال مولد العظم I-IV.	COL1A1,COL1A2	تشخيصي،قبل الولادة
حالات الأورام:-		
*داء السليلات الورمي العائلي.	APC	تشخيصي، تنبؤي
*سرطان القولون المستقيم اللاسليلي الموروث.	MLH1,MSH2, PMS2, MSH3, MSH6	تشخيصي، تنبؤي
*مرض Von Hippel-Lindau.	VHL	تشخيصي، تنبؤي
*متلازمة Li-Fraumeni.	TP53	تشخيصي، تنبؤي

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

تابع ملحق جدول رقم (2)

أمثلة من الفحوص الوراثية الجزيئية

الحالات	الجينات	الغرض من الفحص
حالات الدم		
*ثالسيميا β	β-globin (HbB)	كشف الحاملين، تشخيص قبل الحمل.
*هيموفيليا A	F8C	انذار، كشف الحاملين، قبل الولادة
*هيموفيليا B	F9C	كشف الحاملين، قبل الولادة
حالات الكلى		
السكر البسيط كلوي المنشأ	AVPR2, AQP2	تشخيصي، كشف الحاملين، قبل الولادة
مرض الكلية متعدد الأكياس (سائد ومتنحي جسمي)	PKD1, PKD2-PKDH1	تنبؤي، قبل الولادة
حالات متعددة الأجهزة		
نقص التعظم الغضروفي (Achondroplasia)	FGFR3	قبل الولادة
نقص مضاد التربسين-ألفا	AAT	تشخيصي، تنبؤي
ترسب السستين في الأنسجة (Cystinosis)	CTNS	كشف الحاملين، قبل الولادة
وجود اللاكتوز في الدم (Galactosemia)	GALT	تحري حديثي الولادة، كشف الحاملين، قبل الولادة
الورم الليفي العصبي نمط1	NF1	قبل الولادة
الورم الليفي العصبي نمط2 (Neurofibromatosis)	NF2	تنبؤي، قبل الولادة

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

الخلاصـــة

اشتملت هذه المراجعة على معلومات عن وراثة الانسان والـروابط بـين الوراثـة والاستعداد للاصابة بالامراض وما لها من تطبيقات مهمة مثل التعـرف علـى وجـود بعـض الجينات المختلة التي تعد علامات وراثية (مع غيرها من الصفات المظهرية) للامراض.

بدات هذه المراجعة بتلخيص للاساس العلمي للوراثة الطبية و أنمـاط الاخـتلالات الوراثية واسبابها. وتم التركيز بشكل خاص على الفحص والتحري الوراثي ومـا يعنيانـه مـن تحليل ما للانسان من DNA ، RNA ، الكروموسومات ، البروتينات ومتأيضات معينة لغرض الكشف عن الأنماط الوراثية المتعلقة بالامراض القابلة للتوارث والطفرات والانماط المظهرية او وضعية الكروموسومات في النواة وكل ذلك لاغراض سريرية.

المراجعة كذلك اجملت المدى الواسع من التقنيات الممكن استعمالها في الفحـوص. كذلك تم ايضاح اغراض الفحوص الوراثية مشتملة تشخيص الامراض الوراثيـة فـي حـديثي الولادة والاطفال والبالغين والتعرف على مخاطر المستقبل الصحية وقياس المخـاطر للاطفـال الذين سيولدون.

تم التركيز على متلازمات السرطان الموروثة وقياس خطورة الســرطان وكـذلك الاستشارة الوراثية له ولاسيما المتلازمات الموروثة لسرطان الثدي والمبيض.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Summary

This review includes informations about the human genetics and the links between genetic inheritance and susceptibility to diseases which have important implications like identify the presence of some abnormal genes which are considered as genetic markers (with other phenotypic traits) for the diseases.

This review starts with an account of the scientific basis of medical genetics and the types of genetic disorders and it's genetic causes.

Special emphasis on the genetic testing and screening which mean the analysis of human DNA, RNA, chromosomes, proteins and certain metabolites in order to detect the hereditable diseases – related genotypes, mutations, phenotypes or karyotypes for clinical purposes.

The review also summarized the broad range of techniques that can be used in the testing process.

The purposes of genetic tests were explained including the diagnosis of genetic diseases in newborns, children and adults, the identification of future health risks, and the assessment of risks to future children.

Special emphasis on the hereditary cancer syndromes and cancer risk assessment and this review also outlined the components of providing a hereditary cancer risk assessment and counselling with a focus on hereditary breast and ovarian cancer syndrome .

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com